



# EL ADENOVIRUS EN URGENCIAS PEDIÁTRICAS

---

## DETECCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS COINFECCIONES

MARÍA DEL ROSARIO LÓPEZ LÓPEZ

DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Madrid, 2017



# EL ADENOVIRUS EN URGENCIAS PEDIÁTRICAS

---

## DETECCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS COINFECCIONES

MARÍA DEL ROSARIO LÓPEZ LÓPEZ

**DIRECTOR DE TESIS: DR. SANTOS GARCÍA GARCÍA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Tras un amoroso lance  
y no de esperanza falto,  
volé tan alto, tan alto,  
que le di a la caza alcance.

San Juan de la Cruz

A Antonio y Julia, mis padres.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecer a mis compañeros del Servicio de Urgencias del Hospital Infantil La Paz su colaboración en el diseño, recogida de pacientes y ejecución de este trabajo. También al personal de enfermería y auxiliares, que me ayudaron con la recogida de muestras de los pacientes.

No hubiera podido realizar este trabajo sin la colaboración del Servicio de Microbiología del Hospital La Paz, en especial gracias a María Pilar Romero Gómez, que me ha ayudado en el reclutamiento de los pacientes y realización de los tests de diagnóstico.

A Rosario Madero Jarabo, de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario la Paz, por su ayuda en el procesamiento de los datos estadísticos y por darme ánimo cada vez que me he reunido con ella para la elaboración de este trabajo.

A mi director de tesis, el Doctor Santos García García, por su tiempo, paciencia y dedicación.

A Guillermo, Julia y Pablo, mi familia, por su apoyo y comprensión.

## ABREVIATURAS EMPLEADAS EN ESTA TESIS DOCTORAL

IBS	Infección bacteriana severa
NAC	Neumonía adquirida en la comunidad
RFA	Reactantes de fase aguda
PCR	Proteína C reactiva
PCT	Procalcitonina
FSF	Fiebre sin foco
OR	Odds ratio
IC	Intervalo de confianza
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
VRS	Virus respiratorio sincitial
EK	Enfermedad de Kawasaki
ICT	Inmunocromatografía
VP	Verdadero positivo
VN	Verdadero negativo
FP	Falso positivo
FN	Falso negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo
S	Sensibilidad
E	Especificidad
UCIP	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
LCR	Líquido cefalorraquídeo
RX	Radiografía
DS	Desviación estándar
T <sup>a</sup>	Temperatura

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>17</b>
<b>I. HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS EN PACIENTES CON FIEBRE EN URGENCIAS</b>	<b>22</b>
a. Reactantes de fase aguda	22
a.1. Recuento de células blancas (leucocitos y neutrófilos)	24
a.2. Proteína C reactiva (PCR)	24
a.3. Procalcitonina (PCT)	25
b. Radiografía de tórax	26
c. Sedimento de orina y urocultivo	28
d. Hemocultivo	28
e. Punción lumbar	29
f. Coprocultivo	29
g. Tests rápidos para el diagnóstico viral	29
h. Otras técnicas de determinación viral: cultivo viral y reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR)	31
<b>II. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ADENOVIRUS</b>	<b>33</b>
a. Virología	33
b. Epidemiología	35
c. Manifestaciones clínicas de la infección por adenovirus	36
c.1. Infección del tracto respiratorio superior	37
c.2. Neumonía	37
c.3. Manifestaciones oculares	38
c.4. Manifestaciones gastrointestinales	39
c.5. Afectación del tracto urinario	39
c.6. Infección por adenovirus en inmunocomprometidos y enfermedad diseminada	39
c.7. Manifestaciones clínicas poco comunes	42
d. Tratamiento	42
e. Prevención	43
f. Medidas de control de la infección	43

III.	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PARA LA DETERMINACIÓN DEL ADENOVIRUS	44
a.	Cultivo viral	44
b.	Determinación del antígeno viral (test rápido)	45
c.	Test de reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR)	45
d.	Estudios histopatológicos	46
e.	Serologías	46
f.	Serotipo y genotipo	46
IV.	COINFECCIONES VIRALES	48
V.	NEUMONÍAS VIRALES	49
VI.	ENFERMEDAD DE KAWASAKI Y VIRUS RESPIRATORIOS	51
a.	Definición y características generales	51
b.	Virus respiratorios y enfermedad de Kawasaki	52
	<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO</b>	55
	<b>OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b>	59
	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	63
I.	ÁMBITO DEL ESTUDIO Y DISEÑO	65
II.	PACIENTES	66
a.	Criterios de inclusión	66
b.	Criterios de exclusión	66
c.	Criterios de retirada	67
d.	Criterios éticos	67
III.	METODOLOGÍA	68
IV.	VARIABLES RECOGIDAS	72
V.	ESTADÍSTICA	73
VI.	DEFINICIONES	77
	<b>RESULTADOS</b>	79
I.	DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO	81

a.	Síntomas	82
b.	Pruebas complementarias	83
c.	Aislamientos virales mediante RT-PCR	84
d.	Antibioterapia	85
e.	Evolución	86
II.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR ADENOVIRUS DETECTADA MEDIANTE RT-PCR	88
a.	Distribución de la frecuencia de infección por meses	89
b.	Síntomas	90
c.	Pruebas complementarias	93
d.	Antibioterapia en pacientes con adenovirus positivo	93
e.	Evolución	94
f.	Diagnósticos finales	95
III.	RESULTADOS DE LA CONCORDANCIA DE LAS PRUEBAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ADENOVIRUS	96
a.	Validez del test rápido de inmunocromatografía frente al cultivo viral	96
b.	Validez del cultivo viral frente a la RT-PCR	96
c.	Validez del test rápido de inmunocromatografía frente a la RT-PCR	97
d.	Integración de los resultados de los 3 métodos de diagnóstico de adenovirus: test rápido ICT, cultivo viral y RT-PCR	98
e.	Curvas ROC. Modificación de las características del test según criterios clínicos	100
e.1.	Modelo 1	102
e.2.	Modelo 2	103
f.	Falsos positivos del test rápido de inmunocromatografía de adenovirus	105
IV.	COMPORTAMIENTO DE LOS REACTANTES DE FASE AGUDA EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR ADENOVIRUS	106
a.	Valores de la proteína C reactiva en pacientes con adenovirus positivo	107
b.	Valores de la procalcitonina en pacientes con adenovirus positivo	108
c.	Valores de los leucocitos y neutrófilos en pacientes con adenovirus positivo	111
d.	Antibioterapia y valores de reactantes en pacientes con adenovirus	113
e.	Tiempo de evolución y reactantes en pacientes con adenovirus	115



V.	COINFECCIONES VIRALES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR ADENOVIRUS	116
a.	Comportamiento de los reactantes de fase aguda en pacientes con coinfección viral (adenovirus junto a otros virus)	118
a.1.	Comportamiento de la proteína C reactiva en pacientes con coinfección por adenovirus	118
a.2.	Comportamiento de la procalcitonina en pacientes con coinfección por adenovirus	120
a.3.	Comportamiento de los leucocitos y neutrófilos en pacientes con coinfección por adenovirus	121
b.	Valoración de la evolución de la enfermedad en presencia de coinfección viral con adenovirus	123
VI.	ANÁLISIS DE LAS NEUMONÍAS DE LA MUESTRA	125
a.	Comparación entre pacientes con radiografía alterada y radiografía normal	126
b.	Características de los pacientes con neumonía viral confirmada	128
VII.	DESCRIPCIÓN DE AISLAMIENTOS VIRALES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI	131
	<b>DISCUSIÓN</b>	133
I.	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	135
II.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR ADENOVIRUS	138
III.	RESULTADO DE LA CONCORDANCIA DE LAS PRUEBAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ADENOVIRUS	142
IV.	COMPORTAMIENTO DE LOS REACTANTES DE FASE AGUDA EN INFECCIONES POR ADENOVIRUS	149
V.	COINFECCIÓN VIRAL EN ADENOVIRUS	153
VI.	NEUMONÍAS VIRALES	157
VII.	ENFERMEDAD DE KAWASAKI E INFECCIONES VIRALES	161
VIII.	LIMITACIONES	163
IX.	LÍNEAS FUTURAS	165
	<b>CONCLUSIONES</b>	167
	<b>RESUMEN</b>	171
	<b>ANEXOS</b>	181

I.	ANEXO 1. ACREDITACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	183
II.	ANEXO 2. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO A LOS PACIENTES	184
III.	ANEXO 3. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS	187
	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	189

## **INTRODUCCIÓN**



La fiebre es una de las causas más frecuentes de consulta pediátrica, suponiendo del 20 al 40% de las mismas. Así, por ejemplo, entre los 3 y 36 meses un niño puede presentar de 4 a 6 episodios de fiebre al año, siendo estos aún más frecuentes en aquellos que acuden a guardería y durante los meses de invierno (1-3). La mayoría de estos pacientes finalmente tendrán una enfermedad viral autolimitada, sin embargo, en ocasiones, la distinción entre estas infecciones banales y una Infección Bacteriana Severa (IBS), incluyendo bacteriemia, meningitis bacteriana, infección del tracto urinario, neumonía, artritis séptica y osteomielitis, puede ser difícil y plantea un reto diagnóstico y terapéutico para el clínico. Además, en muchas ocasiones esto se complica por el hecho de que los pacientes acuden con pocas horas de evolución del proceso febril y con frecuencia presentan una exploración física normal (1, 3-9).

En la evaluación y manejo del paciente febril con mal aspecto (cianosis, hipoactivo, mala perfusión, letargia, decaimiento, hipotonía, hiper o hipoventilación...) o con un foco infeccioso evidente, es fácil tomar decisiones. Sin embargo, hasta un 20% de los niños que consultan por fiebre y presentan buen estado general no tienen una causa identificable para la misma tras la realización de la historia clínica y el examen físico, y son estos pacientes los que plantean en ocasiones un dilema diagnóstico (2, 6, 8, 10).

Otro aspecto a tener en cuenta es la ansiedad y preocupación que la enfermedad febril genera en las familias, sobre todo en cuadros de varios días de duración con temperatura elevada. Las decisiones en la gestión de estos cuadros se complican aún más por el hecho de que los padres y los médicos valoran riesgos y costes de manera diferente. El desafío para el médico consiste en identificar a los niños febriles con bajo riesgo de IBS los cuales requerirán menos exámenes y tratamiento, pero sin perder aquellos casos que realmente sean IBS.

Para unificar la actitud de los profesionales, y en base a la evidencia científica, existen protocolos para el manejo de estos pacientes que los estratifican según el riesgo de IBS. En cada caso, la interpretación de las pruebas se debe hacer de manera juiciosa e individualizada, para optimizar el diagnóstico, los exámenes complementarios que se realizan y el tratamiento (11-14).

Tras la incorporación generalizada de las vacunas de *Haemophilus influenzae B* y *Streptococcus pneumoniae* los índices de bacteriemia oculta en nuestro medio se

encuentran alrededor del 1%, lejos del 10% descrito previo a la implantación de las mismas (5, 15). Estas vacunas suelen pautarse a los 2, 4 y 6 meses de vida. Una vez recibidas dos dosis el riesgo de bacteriemia oculta y meningitis bacteriana disminuye drásticamente. La vacuna de *Haemophilus influenzae B* ha reducido el riesgo de enfermedad invasiva en más del 95%, y la eficacia de la vacuna de *Streptococcus pneumoniae* 13 valente es del 97,4% en los completamente vacunados. Pero, debido a que ninguna vacuna es 100% efectiva y a que la vacuna de *Streptococcus pneumoniae* sólo contiene 13 serotipos, incluso los niños pequeños correctamente vacunados corren riesgo de enfermedad invasiva causada, entre otros, por *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Salmonella* (6)(8).

Aunque la etiología viral es la principal responsable de los cuadros febriles sin foco en niños (en un reciente estudio con pacientes entre 2 y 36 meses con fiebre sin foco se detectaron 1 o más virus en 76% de casos (5)), los virus específicos responsables no se determinan de forma sistemática. Esta imprecisión y la dificultad de distinguir aquellos pacientes con bacteriemia oculta o IBS frente a otros con infección viral conduce a los profesionales, en muchas ocasiones, a realizar pruebas complementarias y/o pautar antibióticos a una proporción sustancial de estos pacientes. Un mejor conocimiento de la infección viral podría suponer una disminución significativa en el consumo de antibióticos en niños con fiebre.

Por otro lado, las infecciones respiratorias suponen un 75% de las enfermedades en niños, siendo la principal causa de hospitalización en países desarrollados, lo que representa una sobrecarga importante para los servicios de urgencias y para sus familias, esto conlleva tanto costes directos (hospitalizaciones, fármacos..), como costes indirectos secundarios a la falta de asistencia al trabajo y baja productividad. En niños, más del 50% de las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC), hasta el 90% de los casos de bronquiolitis y aproximadamente el 85% de las exacerbaciones asmáticas se asocian a infecciones por virus respiratorios, mientras que en adultos los virus respiratorios se han detectado en el 40% de NAC, del 50-70% de exacerbaciones asmáticas y entre el 30-50% de las exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hasta una veintena de virus se han implicado como agentes etiológicos en estos procesos. Los más importantes por su relevancia clínico-epidemiológica son los virus de la gripe A y B, virus respiratorio sincitial (VRS) y en menor medida adenovirus, rinovirus, metapneumovirus, virus parainfluenza 1 a 4, enterovirus, coronavirus y bocavirus (16-23).

La mayoría de las infecciones respiratorias de etiología víricas son autolimitadas y evolucionan hacia la curación sin tratamiento etiológico alguno. Sólo ocasionalmente, con la excepción de algunas virosis emergentes como coronavirus MERS o SARS o nuevas gripes , y fundamentalmente en pacientes en edades extremas de la vida o con patología de base que favorecen las complicaciones, producen cuadros clínicos de especial gravedad (24). La presentación clínica de estos cuadros a menudo es poco específica con síntomas locales y sistémicos como fiebre, tos, rinitis, cefalea... lo que se complica aún más en niños pequeños, debido a la subjetividad de la expresión de las manifestaciones clínicas por parte de la familia. Todo esto hace que sea prácticamente imposible determinar clínicamente la etiología y ante diagnósticos inciertos, a menudo, se realizan pruebas diagnósticas y se prescriben tratamientos antibióticos que en muchas ocasiones son innecesarios.

Así pues, el gran reto al que se enfrenta a diario el pediatra es diferenciar entre los cuadros febriles secundarios a infecciones virales de aquellos producidos por IBS. El conocimiento del comportamiento de los agentes virales y sus asociaciones, junto con la evaluación de algunas herramientas que nos ayudan en su diagnóstico son el principal motivo de desarrollar este estudio.

## **I. HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS EN PACIENTES CON FIEBRE EN URGENCIAS**

La evaluación y manejo del paciente con fiebre está cambiando en los últimos años de forma constante, sin existir un claro consenso entre los diferentes autores. Pediatras, médicos de urgencias y médicos de atención primaria tratan a niños con fiebre y clínica similar de diferente manera.

El descenso de bacteriemia oculta debido a la vacunación generalizada antineumocócica, los avances en la tecnología médica que han permitido la disminución en el tiempo de detección de la bacteriemia y el uso de tests de diagnóstico rápido viral son elementos que están cambiando la estrategia de manejo de estos pacientes (25).

A continuación se exponen las pruebas complementarias que se pueden solicitar habitualmente desde urgencias para la evaluación del paciente febril y que ayudan en la toma de decisiones. Lógicamente no todas están indicadas en todos los pacientes, cada una se solicita en función de la clínica siguiendo protocolos específicos (11-14).

### **a. Reactantes de fase aguda**

Los reactantes de fase aguda (RFA) son proteínas cuyas concentraciones aumentan o disminuyen en suero al menos un 25% durante los estados inflamatorios y reflejan la presencia e intensidad de estos procesos (26). Los cambios en los RFA son resultado en gran medida de los efectos de unas moléculas inflamatorias llamadas citocinas. Durante el proceso inflamatorio las citocinas son producidas fundamentalmente por los macrófagos y monocitos. Algunas de las citocinas relevantes en la respuesta de fase aguda son la interleucina-6, interleucina-1, factor de necrosis tumoral alfa y el interferón gamma. Estas citocinas involucradas en la producción de RFA son componentes de una gran red de señalización, que consta de otras citocinas, hormonas y antagonistas de receptores de citocinas, todos ellos regulados por complejos mecanismos moleculares (27). Además de los cambios en los niveles de reactantes, una serie de cambios de comportamiento, fisiológicos, bioquímicos y nutricionales son inducidos por la inflamación asociada a las citocinas. Estos incluyen: fiebre, efectos sobre el sistema neuroendocrino (como el aumento de la producción de la hormona liberadora de corticotropina), cambios de comportamiento (anorexia, somnolencia, letargo), deficiencia del crecimiento en niños, atrofia muscular,



anemia por enfermedad crónica, concentraciones séricas alteradas de varios cationes como el hierro, cobre, zinc..(26).

A pesar de la cantidad de estudios que han intentado identificar biomarcadores individuales o una combinación clínica con pruebas de laboratorio para el diagnóstico de IBS, hasta la fecha no existe una prueba única o combinación de las mismas que tenga las características adecuadas para identificar siempre, de forma segura, la IBS en el niño febril. Existen grandes variaciones en los niveles de RFA tanto en niños con IBS como aquellos que no la tienen, una razón importante para esta variación, puede ser la heterogeneidad de ambos grupos en cuanto a la etiología.

Usualmente los valores de proteína C reactiva (PCR) y el recuento de células blancas (leucocitos y neutrófilos), han sido los RFA usados en urgencias para estimar el riesgo de IBS. En los últimos años se ha incorporado en los servicios de urgencias otro marcador de IBS, la procalcitonina (PCT).

La PCR y la PCT han mejorado la predicción de IBS en comparación con el recuento de leucocitos y neutrófilos, por lo que, actualmente son los marcadores más usados, pero, como los mecanismos biológicos de inducción de la PCR y la PCT son diferentes, la combinación de ambos inevitablemente lleva a situaciones en las cuales su combinación puede dar lugar a resultados diferentes (28).

Se siguen estudiando nuevos marcadores para la identificación temprana de IBS, como la expresión en neutrófilos de CD64, que se expresa a bajo nivel en los neutrófilos y aumenta en presencia de infecciones bacterianas, pero los datos actuales concluyen que tiene poco valor discriminativo y no superior a la PCR, por lo que en este momento no es una prueba disponible en los servicios de urgencias (29), también la tecnología de los microarrays que permite medir el RNA mensajero de miles de transcripciones, permitiendo identificar la expresión genética de determinadas infecciones diferenciando entre etiología viral, bacteriana o mixta (30).

A continuación, se exponen brevemente las peculiaridades de los RFA utilizados habitualmente en urgencias pediátricas:

**a.1. Recuento de células blancas (leucocitos y neutrófilos):** Los leucocitos y el recuento absoluto de neutrófilos se han utilizado para identificar IBS, incluyendo bacteriemia oculta. En la mayoría de estudios el bajo riesgo se ha definido como un recuento de leucocitos por debajo de 15.000 células por  $\text{mm}^3$  y de neutrófilos por debajo de 10.000 células por  $\text{mm}^3$ . Estudios recientes cuestionan su utilidad en la infancia temprana, ya que, aunque diferentes valores de corte propuestos para estas pruebas tienen sensibilidad y especificidad razonable (sensibilidad entre el 50 al 69% y especificidad entre 53 a 80%) (31), la rareza de bacteriemia en esta población conduce a un bajo valor predictivo positivo (32). Estudios realizados en la era postvacunación de neumococo heptavalente, han demostrado que un recuento de leucocitos mayor de 15.000 células por  $\text{mm}^3$  tienen un valor predictivo positivo para IBS de sólo 1,5 a 3,2% (1), lo que puede resultar en tratamientos innecesarios entre el 85-95% de casos.

Los datos más recientes sugieren que el recuento absoluto de neutrófilos es mejor test que el recuento de leucocitos para detectar la bacteriemia oculta (10).

**a.2. Proteína C reactiva (PCR):** Es un reactante de fase aguda sintetizado en respuesta a un proceso inflamatorio que alcanza su pico a las 36-48 horas. Sus niveles permanecen altos tanto tiempo como el proceso inflamatorio permanezca activo, pero también disminuyen rápidamente con la resolución de la inflamación debido a su corta vida media. Dado que la vida media de PCR es una constante, el determinante de sus niveles es prácticamente el nivel de su síntesis, lo cual refleja el grado de inflamación.

En general, es el marcador más utilizado para ayudar a sospechar o descartar una infección bacteriana, sin embargo, es poco específico porque puede aumentar en infecciones víricas y poco sensible cuando hay pocas horas de evolución, ya que presenta valores bajos al inicio del cuadro (comienza a elevarse tras 12 horas del comienzo del proceso infeccioso).

La sensibilidad de la PCR para diagnosticar una IBS varía ampliamente con valores entre 60-100% y la especificidad entre 40-100%, dependiendo del punto de corte utilizado (algunos estudios lo establecen en 20 mg/l y otros en 40 mg/l) (32,33).

Tiene como limitaciones sobre la PCT su respuesta más tardía, pobre especificidad en infecciones postoperatorias y elevación en estados inflamatorios no infecciosos, pero tiene ventaja sobre la PCT para detectar infecciones localizadas (28).

En general, se consideran resultados normales hasta 20 ó 30 mg/l, aunque elevaciones moderadas son poco discriminatorias. En la práctica clínica los siguientes valores son los que habitualmente se utilizan como punto de corte (34):

- PCR < 30 mg/l: probable infección vírica.
- PCR 30-70 mg/l: infección vírica o bacteriana.
- PCR > 70 mg/l: probable infección bacteriana.

**a.3. Procalcitonina (PCT):** Es sintetizada por un gran número de tejidos y órganos en respuesta a la activación del sistema inmune por invasión de bacterias, hongos y algunos parásitos. Es un péptido de 116 aminoácidos, una prohormona precursora de la calcitonina, pero su función biológica es claramente diferente a esta, teniendo la peculiaridad de responder rápidamente con una alta especificidad para la infección, pudiendo resultar útil para la diferenciación entre infecciones y otros estímulos inflamatorios, por ejemplo, en pacientes con enfermedades autoinmunes (35). No está claro si la PCT es una citocina, una hormona o un RFA ya que tiene las características de todos estos mediadores (36).

Las infecciones microbianas inducen un incremento ubicuo en el gen CALC1 que aumenta la producción de precursores de la calcitonina desde los tejidos y células. En las infecciones bacterianas, la PCT aumenta desde concentraciones en rango de picogramo, por debajo de los niveles de detección para la misma, hasta concentraciones de 1 a 1.000 ng/ml. La PCT puede detectarse en plasma después de 2 horas del inicio del estímulo nocivo, en las siguientes 6-8 horas aumenta y alcanza

su fase de meseta después de 12 horas. A diferencia de esta, la PCR se eleva después de 12 horas y alcanza su meseta después de 20-72 horas.

La PCR es más barata y fácil de realizar por lo que es la opción preferida en la mayoría de ocasiones, sin embargo, la PCT tiene mejor correlación con la invasividad de la infección y más rápida cinética, esto la hace un marcador ideal en lactantes con fiebre de corta evolución (36-41). La procalcitonina supera a la PCR y al recuento de leucocitos en la sensibilidad más que en la especificidad, lo que la convierte en una mejor herramienta de diagnóstico de exclusión (42). Existe un incremento fisiológico de los niveles de PCT durante los primeros días de vida y un mayor nivel de corte se ha sugerido para la detección de infección bacteriana severa en neonatos, a partir del tercer día de vida una cifra mayor a 2 ng/ml aumenta sustancialmente la probabilidad de IBS (43).

Los niveles de PCT pueden ayudar en decisiones clínicas respecto a iniciar o no tratamiento antibiótico empírico, monitorizar la respuesta de la infección al tratamiento y la duración de la terapia antibiótica. Sus niveles se han correlacionado con la severidad de la enfermedad y la mortalidad. En pacientes con evidencia clínica de infección y niveles repetidamente normales de PCT, es poco probable que esta sea debida a una bacteria.

El punto de corte más ampliamente usado para la PCT es 0,5 ng/ml con una sensibilidad del 63 al 94% y especificidad entre 68 y 87% para la identificación de infecciones bacteriana graves en niños con fiebre (37). En general, en la práctica habitual, los valores utilizados como punto de corte de PCT para IBS son:

- PCT  $\leq$  0,5 ng/ml: riesgo muy bajo.
- PCT 0,6-2 ng/ml: riesgo intermedio.
- PCT  $\geq$  2 ng/ml: riesgo alto.

### **b. Radiografía de tórax**

En niños con fiebre sin foco (FSF) la radiografía de tórax es habitualmente normal, salvo que exista clínica respiratoria. La probabilidad de que exista un infiltrado en un paciente con FSF

que no tiene taquipnea y con auscultación normal se estima en 3% (6,10), y la mayoría de veces suele ser por una infección vírica. Por este motivo, se recomienda la realización de radiografía de tórax en niños febriles con síntomas respiratorios (tos, dificultad respiratoria) o bien hallazgos pulmonares en el examen físico (taquipnea, quejido, hipoxia, tiraje, hipoventilación, anomalías en la auscultación..) (4).

Previo a la vacunación antineumocócica la frecuencia de neumonía oculta en pacientes menores de 36 meses con fiebre mayor a 39°C y un recuento de leucocitos mayor de 20.000 células por mm<sup>3</sup> se ha documentado en torno al 20%, por lo que se recomendaba hacer radiografía en estos pacientes (6, 44). Danino et al (45) realizan un estudio en niños entre 3 y 36 meses, vacunados contra *Haemophilus influenzae B* y *Streptococcus pneumoniae*, encontrando que en niños con FSF con leucocitosis extrema mayor de 25.000 células por mm<sup>3</sup> presentaban un índice de bacteriemia del 2%, neumonía en 28% e infección urinaria en 10,9% de los pacientes.

Mintegi et al (46) realizan un estudio prospectivo multicéntrico con 188 pacientes menores de 36 meses que habían recibido la vacuna heptavalente contra *Streptococcus pneumoniae*, encontrando que tras la vacunación generalizada de neumococo la incidencia de neumonía en este grupo de pacientes es del 13%. Estos autores encuentran mayor incidencia de neumonía en niños mayores de 12 meses (Odds ratio -OR 2,62 para niños mayores de 12 meses; Intervalo de Confianza -IC-95%= 1,04-6,60), PCR mayor de 100 mg/l (OR 3,18; IC95%=1,19-8,51) y recuento absoluto de neutrófilos mayor de 20.000/mm<sup>3</sup> (OR 3,52; IC95%= 1,37-9,06). Murphy et al (47) encuentran los siguientes factores que aumentan la probabilidad de encontrar una neumonía en la radiografía: duración de la fiebre ( cociente de probabilidad positivo de 1,62 para fiebres mayores de 3 días y 2,24 para mayores de 5 días), presencia de tos ( cociente de probabilidad positivo de 1,24), tos prolongada (si más de 10 días de evolución, cociente de probabilidad positivo de 2,25) , recuento de leucocitos mayor de 20.000/mm<sup>3</sup> ( cociente de probabilidad positivo de 2,17).

En general, en la mayoría de protocolos, se realiza radiografía de tórax en pacientes con FSF con más de 20.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> y/o PCR mayor a 100 mg/l, valorando cada caso de forma individualizada (48) .

### **c. Sedimento de orina y urocultivo**

En general, se recomienda su realización en niños con fiebre sin foco menores de 24 meses basándose en la incidencia relativamente alta de las infecciones de vías urinarias entre los niños febriles de esta edad (6). La infección de orina está presente en casi el 5% de los lactantes con fiebre menores de 12 meses (en 6,5% de las niñas y en 3,3% de los niños) y durante el segundo año de vida en 8,1% de niñas y 1,9% de niños. Entre los niños febriles con infección urinaria aproximadamente el 60% tendrá evidencia de pielonefritis en la gammagrafía renal (8).

El análisis de orina no es suficientemente sensible, ya que hasta el 20% de los niños febriles con pielonefritis pueden no tener piuria al inicio del cuadro, y la tira reactiva de orina puede tener hasta un 12% de falsos negativos, por lo que se recomienda también recoger un urocultivo de muestra estéril cuando la sospecha clínica es alta (recogido mediante sondaje uretral o punción suprapúbica en niños no continentes). Los cultivos de muestras recogidos mediante bolsa de orina pueden tener un falso positivo en el 85% de casos (6).

### **d. Hemocultivo**

Es una parte fundamental de la evaluación ante la sospecha de IBS y bacteriemia oculta, y en la actualidad constituye la referencia fundamental en el diagnóstico de las mismas (10). Sin embargo, se ha de tener presente que tras la vacunación antineumocócica la mayoría del resultado de los cultivos son falsos positivos y reflejan el aumento de los contaminantes. La probabilidad de obtener un resultado falso positivo tras la vacunación antineumocócica se ha incrementado de 62,5% a 87,8% (OR 4,3; IC 95%= 1,44-13,38) (49). Algunos estudios muestran que la contaminación es casi 10 veces más frecuente que aislar otros patógenos en la evaluación del niño con fiebre (50). Esto conlleva un aumento de tratamientos innecesarios, complicaciones iatrogénicas y coste.

La capacidad de los cultivos para identificar verdaderos patógenos depende de varios factores incluyendo el tiempo entre la recogida de la muestra y la incubación, el volumen de sangre recogido, la duración desde que el recipiente del hemocultivo es llevado a cultivar a una adecuada temperatura, la presencia de patógenos que requieren condiciones especiales para el cultivo y la existencia de antibioterapia previa (1) . Además, los cultivos pueden ser falsos negativos si la bacteriemia es transitoria o intermitente.

Se están desarrollando nuevas técnicas de detección de patógenos, entre ellas, las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa mediante la identificación de material genético de la bacteria, y las técnicas de microarrays que se basan en el reconocimiento de la presencia de infección mediante la respuesta específica del huésped, ya que, diferentes patógenos inducen respuestas diferentes en las señales transcritas por el RNA de los leucocitos de la sangre (1,51).

#### **e. Punción lumbar**

Como se ha referido, el éxito de la vacunación infantil contra *Haemophilus influenzae B* y *Streptococcus pneumoniae* ha reducido en gran medida la incidencia de meningitis, limitando las indicaciones de la punción lumbar. No se recomienda su realización en mayores de 3 meses con buen estado general, a menos que estén presentes signos clínicos de meningitis como rigidez de nuca, petequias o hallazgos neurológicos (4).

Sí se recomienda su realización en todos los neonatos con fiebre. En el grupo entre 1 y 3 meses es controvertido, existen distintas tendencias, unos grupos realizan a todos el estudio completo de sepsis incluida la punción lumbar, otros realizan analítica de sangre y orina sin punción lumbar. En esta edad la infección bacteriana oculta está presente en el 7% de casos (8), la mayoría son infecciones del tracto urinario que se identificarían sin la necesidad de realizar punción lumbar, y también se detectarían los casos de bacteriemia oculta. El riesgo de no realizar punción lumbar en niños entre 1-3 meses está en no identificar los casos de meningitis oculta que se estiman en 1 de 500 a 1 de 1.000 (8,52).

#### **f. Coprocultivo**

En recién nacidos y niños pequeños, la diarrea con fiebre sugiere una infección sistémica, por lo tanto se recomienda coprocultivo y recuento de leucocitos en heces. No se recomienda en ausencia de diarrea (6).

#### **g. Tests rápidos para el diagnóstico viral**

Partiendo de muestras del tracto respiratorio, fundamentalmente aspirado o lavado nasofaríngeo, y en menor medida, muestras tomadas con escobillón nasal y/o faríngeo en medio de transporte de virus, existen actualmente numerosos procedimientos que pueden ayudar al diagnóstico etiológico de las principales infecciones respiratorias agudas víricas en

## Introducción

poco tiempo. El uso de tests de diagnóstico rápido en infecciones respiratorias puede ayudar en las siguientes situaciones (24, 53, 54):

- Disminuir el uso de antibióticos, dado que la mayoría de infecciones respiratorias son de etiología vírica.
- Utilizar terapia antivírica adecuada con indicaciones precisas.
- Disminuir el tiempo de estancia hospitalaria.
- Permitir, en caso necesario, una rápida puesta en marcha de medidas de aislamiento que limiten la transmisión nosocomial.

Los tests más usados son el test rápido para detectar influenza o virus de la gripe y virus respiratorio sincitial (VRS). Otros tests de diagnóstico rápido utilizados en urgencias son el de rotavirus y adenovirus en heces y el test faríngeo para el diagnóstico de infecciones estreptocócicas del grupo A. Todos ellos tienen una utilidad reconocida, obteniendo el resultado en menos de 30 minutos.

Estos tests de diagnóstico rápido se basan en la detección de antígenos virales, y utilizan fundamentalmente la inmunofluorescencia directa e indirecta y la inmunocromatografía. Actualmente, los basados en inmunocromatografía son los más empleados, ya que son muy sencillos de realizar (no requieren habilidades técnicas especiales), rápidos de ejecutar (se obtienen resultados entre 10 y 20 minutos) y se interpretan fácilmente. La mayoría de los dispositivos de inmunocromatografía están diseñados para detectar un virus (habitualmente VRS y/o gripe A y B). Se puede observar gran variabilidad en los resultados según el fabricante, la muestra que se utilice (se observan mejores resultados de sensibilidad con aspirados/lavados nasofaríngeos que con muestras faríngeas tomadas con escobillón), el tiempo de evolución de la enfermedad cuando se realiza la toma (mejor en las primeras 24 horas) y sobre todo, en base a la población en la que se aplique (en general, se obtienen peores resultados en población adulta que pediátrica) (24, 55-57).

Estudios que evalúan el uso del test rápido para detectar el virus influenza durante las epidemias de gripe sugieren que los pacientes con buen estado general que dan positivo para este virus no necesitan otras pruebas más invasivas, ya que el riesgo de coinfección bacteriana es bajo (22, 58-62). Otros estudios similares indican que pacientes con VRS, sobre



todo menores de 2 meses, tienen presencia significativa de infección urinaria, por lo que a pesar de la positividad del VRS en este grupo de pacientes recomiendan un examen de orina, aunque no un estudio completo de sepsis (25, 63).

De la misma forma, aunque en menores de 3 meses también hay una significativa disminución del riesgo de IBS en niños en los que presentan una infección viral documentada o bronquiolitis clínica cuando se comparan con aquellos niños que no presentan estas condiciones, se debe ser cautelosos con estos hallazgos, sobre todo en menores de un mes, en los que a pesar de la positividad de los tests de diagnóstico rápido se recomienda la realización de otras pruebas complementarias para descartar la posibilidad de IBS incluida meningitis y sepsis (64).

#### **h. Otras técnicas de determinación viral: cultivo viral y reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR)**

Los cultivos celulares, hasta hace poco tiempo, se han considerado la prueba de referencia para la determinación viral, sin embargo, son delicados, y demasiado lentos para ser útiles en el diagnóstico de las infecciones agudas, lo cual supone el principal problema en la práctica, ya que las decisiones que se toman en muchos casos no pueden estar basadas en su resultado.

En un estudio realizado Shetty et al (54) donde se valora si los resultados de los cultivos virales de pacientes con infecciones respiratorias tiene impacto en el manejo del proceso, llegan a la conclusión, de que, dado el tiempo en el que se obtienen los resultados, la mayoría de veces los pacientes son dados de alta antes de conocer el resultado de los mismos. La estancia media de hospitalización es de 3,6 días frente al tiempo medio para conocer el resultado positivo del cultivo que es de 7,7 días, con  $p < 0,001$ . Por tanto, según los resultados de este estudio, la decisión de tratar con antibiótico o de suspenderlo está basada en el resultado de los tests rápidos virales y la negatividad de los cultivos bacterianos.

En la década de los 90, comenzó una nueva era en el diagnóstico viral, con la introducción de la detección molecular de los genomas virales a través de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos altamente sensibles, lo que mejoraba enormemente las posibilidades de diagnóstico. Es la prueba que conocemos como reacción en cadena de la polimerasa (RT-

## Introducción

PCR). Esta prueba es más rápida que el cultivo, es muy específica y tiene mayor sensibilidad en comparación con otros enfoques diagnósticos, ya que no depende de la viabilidad viral, permitiendo detectar virus difíciles de aislar en los cultivos celulares tradicionales. Con esta técnica se puede determinar la presencia del virus en plasma, orina o tejidos infectados con alta sensibilidad. Además, se puede realizar cuantificación de la carga viral, lo que resulta útil para valorar la respuesta cuando se ha instaurado un tratamiento. En los últimos años, la detección de virus respiratorios está mejorando gracias al uso de estas técnicas moleculares. Dado el amplio número de patógenos respiratorios y que, además, en la práctica clínica sus síntomas se superponen y son indistinguibles, el uso de métodos de RT-PCR múltiple permite la detección o exclusión de varios de estos patógenos simultáneamente (65).

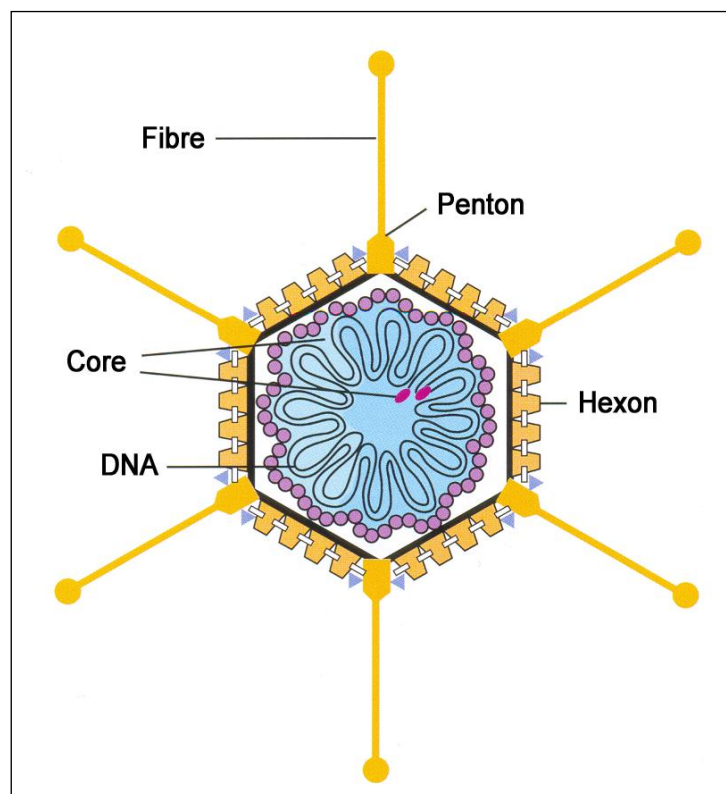
Estas pruebas moleculares han sustituido al cultivo celular como método de referencia en el diagnóstico de las infecciones virales respiratorias. Sus limitaciones son la vulnerabilidad a la contaminación, la incapacidad para distinguir entre los virus que causan enfermedad verdadera y los que no son más que colonizaciones y además de todo esto, el elevado coste que hace que no se pueda disponer de esta técnica en muchos servicios de urgencia de manera indiscriminada, quedando limitado su uso a casos excepcionales.

## II. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ADENOVIRUS

### a. Virología

El adenovirus humano es un virus ADN de doble cadena, no cubierto, con una cápside icosahédrica, perteneciente al género Mastadenovirus de la familia Adenoviridae (66). Todos los adenovirus contienen antígenos útiles para el diagnóstico, que son parte de una cápside proteica: el hexon (polipéptido II), penton (polipéptido III) y fibra (polipéptido IV) (figura 1) (67).

Figura 1. Representación esquemática del adenovirus



Actualmente se conocen 57 serotipos, que se clasifican en 7 subgrupos o especies (A a G), en función de las propiedades de la hemaglutinina, la homología del ADN, el potencial oncogénico en roedores y las manifestaciones clínicas (68-72). Las especies A, B, C, D, E y F circulan globalmente. Más de la mitad de los serotipos son detectados infrecuentemente, solo aproximadamente un tercio de los serotipos descritos producen enfermedades en humanos. Globalmente los serotipos 1 al 5, el 7, 21 y 41 son los más comúnmente asociados con la enfermedad en humanos (66). En niños los serotipos 1 a 7 son los más

## Introducción

frecuentemente relacionados con enfermedad respiratoria, suponiendo el 80% de las mismas.

Los niños con inmunodeficiencia, desnutrición, o una enfermedad viral anterior se consideran más susceptibles al desarrollo de una enfermedad severa por este virus (73).

Determinar el tipo de adenovirus es importante para estudios epidemiológicos, además el conocimiento acerca de la virulencia y tropismo diferente en función de los distintos serotipos incrementa el valor que tiene para el clínico poder diferenciarlos (67). Existe evidencia de la asociación entre serotipos específicos y síndromes clínicos, grupos de riesgo o gravedad. Así, los serotipos A y F tienen tropismo gastrointestinal; el B, el C y el E respiratorio y el D se relaciona con la queratoconjuntivitis epidémica. Las especies B y C (serotipos 1, 2, 5 y 6) se encuentran predominantemente en niños (tabla 1) (72,74).

Un estudio realizado en Chile entre 1988 y 1996, documentaba que los niños infectados con el serotipo 7 de adenovirus (subgrupo B) tenían una estancia hospitalaria más larga, con mayor frecuencia temperatura rectal mayor de 39°C, y mayor necesidad de oxígeno que los niños infectados con el adenovirus subgrupo C (75). En otro estudio realizado en Israel en niños hospitalizados (70) encontraron que la distribución del subgrupo B era menor entre niños sanos que en inmunodeprimidos (13% vs 52,6% con  $p = 0,007$ ).

La enfermedad diseminada es más frecuente en inmunodeprimidos, sobre todo en receptores de trasplante de células hematopoyéticas, y se ha asociado con los serotipos A31, B3, B7, C1, C2, C5, más frecuentemente con estos 3 últimos (68).

La distribución del adenovirus varía en el mundo, se han visto distintos patrones según la geografía y la estacionalidad. Los tipos 3 y 7 de la especie B son los encontrados más frecuentemente como etiología de infecciones respiratorias endémicas en Taiwan, China, Corea y Estados Unidos. En contraste, el tipo C1 y C2 es el más común en Malasia, Francia e Israel (68).

Tabla 1. Tropismo clínico del adenovirus según el serotipo

SUBGRUPO	SEROTIPO	TROPISMO
A	12, 18, 31	Tracto respiratorio, urinario, gastrointestinal
B	3, 7, 16, 21, 11, 14, 34, 35	Tracto respiratorio, ocular, urinario, gastrointestinal
C	1, 2, 5, 6	Tracto respiratorio, urinario, gastrointestinal
D	8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49	Ocular, gastrointestinal
E	4	Ocular, tracto respiratorio
F	40, 41	Gastrointestinal

## b. Epidemiología

Más del 80% de las infecciones por adenovirus ocurren en niños, sobre todo en menores de 4 años (debido a la falta de inmunidad humoral). La infección puede ser asintomática (más frecuentemente con el serotipo C en niños) y también es posible la reinfección (76,77). Los adenovirus constituyen en nuestra población los terceros agentes etiológicos causantes de infecciones respiratorias virales pediátricas después del VRS y la gripe (78).

Existen pacientes portadores asintomáticos que pueden transportar el adenovirus durante semanas o meses (66, 79). Se han descrito estados de portador de hasta 906 días (80), el periodo de incubación usualmente es entre 2 y 8 días, pero se ha demostrado que puede ser de más de 10 días, dependiendo del serotipo viral y el mecanismo de transmisión (68, 80).

La duración de la excreción viral en el momento de la enfermedad aguda es aproximadamente de 1 a 3 días en adultos con infección respiratoria desde orofaringe, 3-5 días en pacientes con fiebre faringoconjuntival desde nariz, orofaringe y ojo y 2 semanas en

pacientes con queratoconjuntivitis. Después de la infección aguda, el adenovirus puede ser excretado de forma intermitente en heces (aunque es menos común, también en secreciones respiratorias) durante meses en algunos pacientes. Puede permanecer de manera latente en el tejido linfático, parénquima renal u otros tejidos después de la inoculación en la infancia, y puede reactivarse en pacientes inmunodeprimidos de forma severa (66).

Se transmite por una amplia variedad de rutas: inhalación de pequeñas gotitas respiratorias, fómites (guantes, almohadas, ropa de cama...), feco-oral, inoculación conjuntival o autoinoculación.

Las infecciones por adenovirus pueden ser esporádicas o en brotes epidémicos causando enfermedades febriles respiratorias, queratoconjuntivitis, fiebre faringoconjuntival o gastroenteritis. Estas epidemias pueden propagarse rápidamente en población cerrada (hospitales, servicios neonatales, centros psiquiátricos, centros de trabajo, orfanatos, piscinas públicas...). Está bien demostrada la tendencia epidemiológica de los adenovirus para ocasionar brotes de conjuntivitis y faringoconjuntivitis durante la época primaveral, probablemente por reactivación de estos a partir de los reservorios adenoideos humanos y posterior transmisión a personas susceptibles. No presentan una distribución estacional clara, pudiendo ser identificados durante todo el año, aunque está descrito que las épocas con mayor incidencia son invierno y primavera (66, 68, 80, 81).

### **c. Manifestaciones clínicas de la infección por adenovirus**

Existen estudios donde el adenovirus es uno de los virus más comunes detectados en niños con FSF (5) , también es una causa frecuente de enfermedad respiratoria en niños, causando del 7-8% de infecciones de vías respiratoria (70, 82).

Presenta un amplio espectro de enfermedades clínicas, incluyendo manifestaciones respiratorias: infecciones del tracto respiratorio superior e inferior (neumonía, bronquiolitis) y también manifestaciones extrapulmonares: fiebre faringoconjuntival, cistitis hemorrágica, gastroenteritis, conjuntivitis, meningitis, encefalitis, nefritis tubulointersticial.

La mayoría de las infecciones son autolimitadas, sin embargo, puede asociarse a infecciones graves o letales en pacientes inmunocomprometidos, y más raramente en pacientes sanos (53).

A continuación se exponen por aparatos las manifestaciones clínicas del adenovirus.

### **c.1. Infección del tracto respiratorio superior**

El adenovirus es el responsable de entre el 5-10% de las infecciones respiratorias en niños y del 1-7% en adultos. En pacientes inmunocompetentes los síntomas disminuyen de forma progresiva en una o dos semanas e inducen una respuesta inmunitaria específica (66).

Los síntomas más comunes son la fiebre, faringitis, amigdalitis, tos, y dolor de garganta. De manera concomitante pueden presentar síntomas gastrointestinales (66, 80, 83).

En un estudio realizado por Ivaska et al (84), intentaron documentar la etiología vírica y/o bacteriana de la faringitis y valorar el papel etiológico de los virus. Obtuvieron un total de 83 pacientes, y en 88% se detectó algún patógeno: en 10% *Streptococcus grupo A*, en 13% de los casos *Streptococcus grupo A* junto a un virus, el *Streptococcus grupo C o G* en 2% y estos junto con un virus en 3% y aislamiento de un único virus en 59% de casos, siendo los más frecuentemente detectados el rinovirus, el adenovirus y el enterovirus.

### **c.2. Neumonía**

Es un importante agente etiológico en pacientes con fiebre e infiltrados pulmonares, se estima que es responsable del 10% de neumonías en niños (85). El 20% de niños pequeños o neonatos con infección por adenovirus pueden desarrollar una neumonía (66, 68). En adultos es más raro, sin embargo, hay documentadas epidemias de neumonías por adenovirus entre militares y adultos hospitalizados.

En pacientes inmunocomprometidos la diseminación y fallo respiratorio severo puede desarrollarse en 10-30% de casos. Las tasas de mortalidad para las neumonías severas por adenovirus pueden exceder el 50% (66,86).

Los adenovirus (particularmente serotipos 1-5, 7, 14 y 21) se han asociados con disfunción de vías respiratorias pequeñas en niños, bronquiectasias y enfermedad pulmonar crónica en adultos (68).

### **c.3. Manifestaciones oculares**

Aproximadamente entre el 20-70% de las conjuntivitis infecciosas son virales y entre el 60-95% de estas están causadas por adenovirus (87). El diagnóstico diferencial incluye conjuntivitis bacteriana así como otros agentes virales tales como enterovirus y virus herpes simple.

Las manifestaciones oculares del adenovirus incluyen queratoconjuntivitis epidémica, fiebre faringoconjuntival, conjuntivitis aguda hemorrágica y la conjuntivitis folicular inespecífica (87).

El adenovirus es el principal causante de la queratoconjuntivitis, este síndrome está caracterizado por dolor, inflamación ocular y linfadenopatía preauricular. La queratoconjuntivitis por adenovirus es la mayor causa de morbilidad ocular y puede llevar a la pérdida de visión. Si en la evolución se produce afectación corneal se desarrolla un infiltrado subepitelial, pudiendo tardar meses o incluso años en recuperar la visión. También puede dar lugar a pseudomembranas que conllevan la cicatrización conjuntival con pérdida de células caliciformes y formación de simblefaron, produciendo un ojo seco permanente (87).

Aunque aproximadamente un tercio de los serotipos de adenovirus pueden causar manifestaciones oculares, los más comunes asociados con la queratoconjuntivitis epidémica son el 5, 8, 19, 37; con la fiebre faringoconjuntival los serotipos 3, 4 y 7; con la conjuntivitis aguda hemorrágica el serotipo 11 y con la conjuntivitis folicular el 1, 11 y 19 (66, 68, 87).

Es conocida la transmisión nosocomial en clínicas y en hospitales por fómites contaminados.



**c.4. Manifestaciones gastrointestinales**

Aunque el rotavirus es el patógeno que con más frecuencia produce gastroenteritis en niños, el adenovirus entérico (serotipos 40 y 41) puede también causar diarrea con frecuencia. Es común que las infecciones por adenovirus causen síntomas gastrointestinales, incluso cuando los síntomas principales son respiratorios (sobre todo en niños pequeños) (81, 85). Complicaciones raras pueden ser la colitis hemorrágica, hepatitis, colecistitis y pancreatitis (68).

**c.5. Afectación del tracto urinario**

Puede causar infecciones del tracto urinario, fundamentalmente en pacientes trasplantados de médula o de órganos sólidos. La mayoría de las infecciones del tracto urinario por el adenovirus son autolimitadas, sin embargo, pueden ocurrir nefritis tubulointersticial necrotizante, fallo renal fatal dependiente de diálisis, uropatía obstructiva, y diseminación fatal (66, 68, 85). Las manifestaciones típicas son disuria, hematuria, cistitis hemorrágica y disfunción del injerto renal en trasplantados (88).

Los serotipos más comúnmente asociados con la cistitis hemorrágica son el 3, 7, 11, 21, 34 (66).

**c.6. Infección por adenovirus en inmunocromprometidos y enfermedad diseminada**

La enfermedad diseminada es rara en pacientes inmunocompetentes, pero ocurre entre el 10-30% de los pacientes trasplantados con infección por adenovirus. El diagnóstico se realiza por RT-PCR en sangre o aislamiento del adenovirus en más de una localización. En estos pacientes con enfermedad sintomática, la mortalidad oscila entre el 12 al 70% de casos (66, 85, 89, 90).

Las infecciones por adenovirus pueden causar una gran variedad de síndromes en estos pacientes, incluyendo neumonía, cistitis hemorrágica/nefritis, colitis, hepatitis y encefalitis. Puede ser resultado tanto de una reactivación, una infección latente o una infección primaria (85, 91). Cada vez se reconoce más como una causa importante de mortalidad y morbilidad después de un trasplante de células hematopoyéticas. La progresión de una infección por adenovirus a enfermedad diseminada ha sido bien documentada especialmente en pacientes pediátricos receptores de trasplante de

médula y en receptores con bajo recuento de células T. La monitorización de muestras de sangre mediante técnicas moleculares es una herramienta sensible para el reconocimiento de esta infección potencialmente fatal (92).

Habitualmente en pacientes inmunocompetentes el adenovirus produce una infección localizada, como gastroenteritis, neumonía, cistitis hemorrágica... Sin embargo, en inmunodeprimidos, tiende a producir una viremia diseminada y puede presentarse como un paciente séptico con manifestaciones multiorgánicas (figura 2) (93).

Tanto en receptores de trasplante de células madre como de órganos sólidos se ha demostrado existencia tanto de enfermedad activa como de viremia asintomática en el periodo temprano posterior al trasplante cuando el paciente permanece en medio controlado sin evidencia de infección nosocomial. Por estos datos, no está claro si el virus latente es del donante o del receptor. En el paciente inmunocomprometido la excreción de virus puede ser asintomática y continua durante largos periodos de tiempo. La detección de adenovirus en sangre de pacientes con trasplante de médula ósea predice la diseminación viral, por lo que, la determinación del mismo en sangre periférica en estos pacientes es importante para el diagnóstico temprano de enfermedad diseminada, permitiendo al igual que con el citomegalovirus, monitorización de la viremia (92, 94). Sin embargo, en contraste con el citomegalovirus, el beneficio de tratamiento preventivo basado únicamente en la viremia no está establecido y no se recomienda de manera rutinaria debido a la toxicidad del agente antiviral utilizado comúnmente, el cidofovir (91).

Figura 2. Patogénesis de la diseminación de la enfermedad por adenovirus en pacientes inmunocomprometidos. El origen de la infección por adenovirus puede ser una infección de novo, una reactivación o a partir de virus latentes que permanecen en tejido linfático. Después de la replicación local, por ejemplo en el tracto gastrointestinal, el adenovirus puede llegar a circulación sistémica y de ahí a otros órganos causando distintas manifestaciones clínicas.

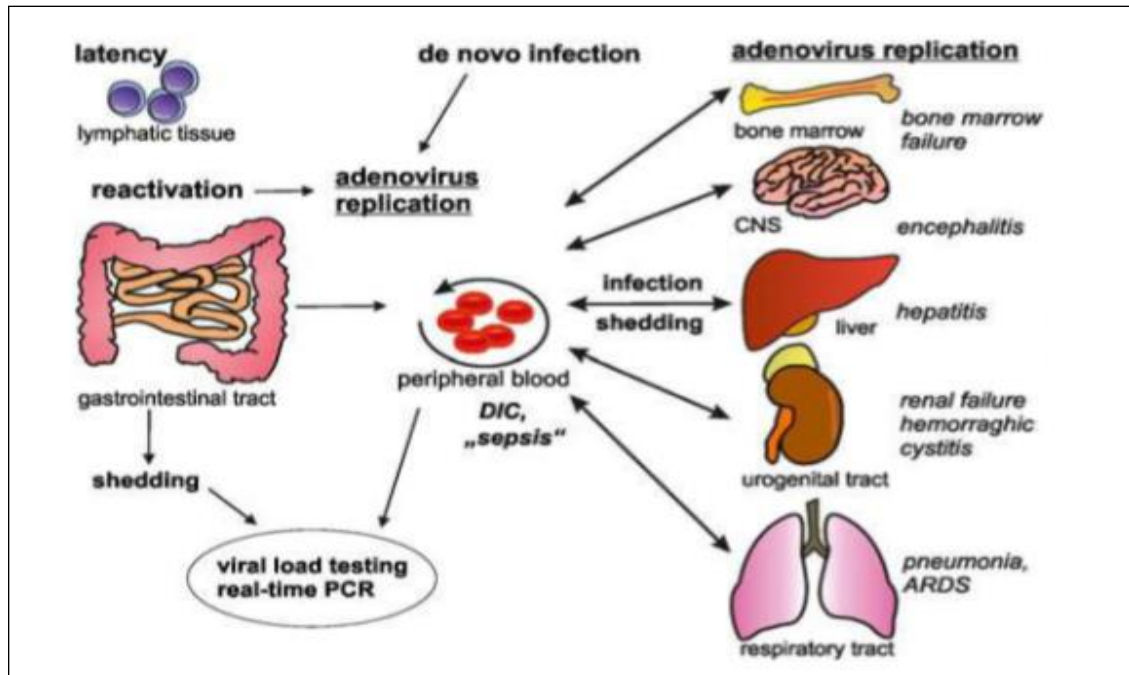


Imagen tomada de: Ganzenmueller T, Heim A. Adenoviral load diagnostics by quantitative polymerase chain reaction: techniques and application. Rev Med Virol. 2012; 22:194-208.

La incidencia de la infección en trasplantados no está clara, ya que la definición de enfermedad en distintos estudios varía, describiéndose rangos desde el 3 al 47%. Los datos disponibles sugieren que es más frecuente en receptores de trasplante de células madre alogénicas comparados con aquellos que reciben injertos autólogos (8,5%-30% vs 2-12%), en niños comparados con adultos (31-47% vs 13,6%), pacientes que reciben injertos con depleción de células T (45%-11%), y pacientes con enfermedad aguda injerto contra huésped. La linfopenia severa ( $<300$  células/mm<sup>3</sup>) se ha asociado con progresión y diseminación de la enfermedad (71). La inmunidad celular parece jugar un mayor papel en el aclaramiento de la infección por adenovirus, porque existe una clara asociación entre la recuperación de linfocitos y la de la infección por adenovirus demostrada en paciente con trasplante de células hematopoyéticas (93).

Los datos disponibles en receptores de órganos sólidos son más limitados, parece más común en trasplantados hepáticos, pacientes que reciben anticuerpos antilinfocitos y pacientes con estado de adenovirus donante positivo/receptor negativo (71).

Por todo esto, en pacientes trasplantados recientes con infección respiratoria, la realización de virus respiratorios debería realizarse en adición a las serologías virales como la del citomegalovirus, virus de Ebstein-Barr, virus herpes 6 y virus herpes (20).

### **c.7. Manifestaciones clínicas poco comunes**

Incluyen miocarditis y cardiomiopatía, encefalitis, síndromes mononucleosis like, displasia pulmonar, invaginación intestinal en niños y muerte súbita (66, 95, 96).

Hay estudios que lo relacionan con disfunción del sistema nervioso central, sobre todo meningitis o encefalitis, en hasta 3,3% de niños con infección con adenovirus menores de 5 años, aunque el pronóstico en estos casos parece bueno (69).

### **d. Tratamiento**

La mayoría de las infecciones por adenovirus son autolimitadas y el tratamiento es sintomático. Sin embargo, como se ha referido anteriormente, estas infecciones pueden ser fatales en pacientes inmunodeprimidos, muy raramente en niños sanos. Debido a que no existen grandes estudios prospectivos, aleatorizados controlados de infecciones por adenovirus, el tratamiento es controvertido (66, 97).

El ganciclovir ha mostrado in vitro actividad contra el adenovirus pero hay muy pocos datos de su papel en estas infecciones (68, 71). El cidofovir, un nucleósido análogo de la citosina, que inhibe la actividad de DNA polimerasa, es el que ha mostrado mayor actividad in vitro y es el agente terapéutico de elección. Está disponible únicamente vía intravenosa. La dosis, frecuencia y duración es variable. La dosis estándar es 5 mg/kg semanalmente o 1 mg/kg tres veces a la semana. La duración del tratamiento pueden ser semanas o meses dependiendo de la respuesta clínica y de la persistencia o erradicación del virus. Los efectos adversos incluyen nefrotoxicidad, mielosupresión y uveitis, aunque generalmente es bien tolerado. Su administración junto con hidratación y probenecid pueden minimizar la toxicidad. Es importante el control estricto de la función renal. Dados los efectos

secundarios, habría que valorar en cada caso particular la necesidad del tratamiento (68, 90, 91, 98).

Algunos estudios sugieren que la susceptibilidad in vitro a algunas drogas antivirales tales como cidofovir y ribavirina pueden ser específicos de algunos serotipos, y un diagnóstico rápido del serotipo específico de adenovirus puede ser importante para iniciar el tratamiento adecuado (70, 91).

También hay algunas evidencias del uso de inmunoterapia en el tratamiento de la enfermedad por adenovirus en inmunodeprimidos, así un pool de inmunoglobulinas intravenosas con niveles de anticuerpos neutralizantes contra los serotipos más habituales se ha usado como terapia adjunta en estos pacientes (91).

#### **e. Prevención**

Existe una vacuna oral contra los serotipos 4 y 7 que se ha usado en centros militares, ya que son los serotipos hallados con más frecuencia en los mismos. Aunque es segura y efectiva en la prevención de epidemias no está comercializada (99-102).

#### **f. Medidas de control de la infección**

El adenovirus carece de envoltura y esto lo hace más resistente a muchos agentes físicos y químicos, es resistente a desinfectantes lipídicos, pero se inactiva con calor, formaldehído, cloro y soluciones alcohólicas (etanol al 95%) (103). Puede estar viable en superficies durante periodos de tiempo prolongados (104). Se han descrito epidemias de conjuntivitis por adenovirus en piscinas con inadecuada cloración (80). Se ha asociado el aumento de riesgo de esta infección con espacios cerrados. Las medidas de control de la infección son esenciales para limitar la propagación en estos espacios, así, por ejemplo, los trabajadores sanitarios con conjuntivitis por adenovirus deben evitar el contacto con pacientes 14 días después del comienzo de la enfermedad.

### **III. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PARA LA DETERMINACIÓN DE ADENOVIRUS**

Muchas de las infecciones producidas por el adenovirus son infradiagnosticadas en muchos servicios de urgencias debido a la falta de medios para el aislamiento viral (53, 80). Como se ha descrito, el adenovirus se asocia con una gran variedad de síndromes clínicos y manifestaciones no específicas, puede producir cuadros de fiebre alta y prologada y además por las características analíticas es un imitador de infecciones bacterianas.

Las pruebas complementarias disponibles para su diagnóstico específico son: el cultivo viral, los tests rápidos mediante detección de antígenos virales, las técnicas de reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR), estudios histopatológicos y las serologías.

A continuación se exponen brevemente las distintas técnicas de detección del adenovirus.

#### **a. Cultivo viral**

El aislamiento del adenovirus se realiza clásicamente mediante cultivo celular, siendo considerado hasta hace poco tiempo el gold estándar, ya que es muy sensible, sin embargo, el problema es que el resultado tarda varios días, lo que limita su utilidad clínica. Además tomada la muestra más de 21 días de comenzado el efecto citopático pueden tener poca sensibilidad. Por otra parte, el resultado de la prueba está estrechamente relacionado con la cantidad y la viabilidad del virus en la muestra. Todos los serotipos de adenovirus, excepto el tipo 40 y 41, tienen un característico efecto citopático en el tejido humano epitelial en líneas celulares como HeLa, A549 o HEP2, y en la célula embrionaria renal (HEK). El efecto citopático generalmente ocurre dentro de los 2 a 7 días siguientes en la mayoría de los serotipos, pero existe el serotipo del subgrupo D (causante principal de la queratoconjuntivitis epidémica) que puede requerir hasta 28 días (91).

Las muestras adecuadas para esta técnica incluyen aspirado nasofaríngeo o hisopos recogidos de la zona nasofaríngea, esputo o aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, frotis conjuntival o raspado, frotis rectal o muestras de heces, orina, líquido cefalorraquídeo y muestras de tejido. Las muestras de frotis o biopsia deben transportarse en medio adecuado para virus.

**b. Determinación del antígeno viral (test rápido)**

La detección directa del antígeno del adenovirus en muestras clínicas puede realizarse por medio de técnicas de inmunofluorescencia o inmunocromatografía. Estas técnicas son más rápidas, pero menos sensibles que el cultivo viral para detección de la mayoría de serotipos (91, 105).

Existen tests comerciales disponibles que usan anticuerpos monoclonales específicos que reaccionan con antígenos comunes de todos los serotipos. La determinación mediante enzaimmunoanálisis es la más ampliamente extendida para la detección en muestras de heces de adenovirus 40 y 41, responsables de la gastroenteritis en niños. Ha demostrado ser un test útil, por su simplicidad, rapidez y coste eficiente. Sin embargo, los test comerciales disponibles para la detección de adenovirus en muestras respiratorias y conjuntivales hasta el momento no tienen tan buenos resultados, por lo que su uso no está tan extendido (87, 91, 94).

**c. Test de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR)**

Es una técnica muy sensible y específica que puede usarse para detectar adenovirus de una gran variedad de tejidos. La RT-PCR es rápida, específica y el método más sensible, sin embargo, requiere un laboratorio de microbiología y además es costosa (94).

Su realización es especialmente útil en muestras estériles tales como sangre, líquido cefalorraquídeo y tejidos. Un resultado positivo de una muestra de vías respiratorias superiores o heces puede presentar la excreción del virus desde la infección sintomática, por lo que los resultados deben ser interpretados en el contexto clínico si existen síntomas que sugieren la enfermedad por adenovirus.

La detección de ADN de adenovirus en sangre mediante RT-PCR cuantitativa es una técnica cuyo uso está aumentando para las infecciones en pacientes inmunocomprometidos. Existen estudios que han demostrado una asociación entre aumentos o altos niveles de viremia y el riesgo tanto de enfermedad invasiva como de aumento de mortalidad (91, 106).

Existen también RT-PCR múltiples que permiten distinguir entre algunos serotipos de adenovirus (74, 107).

#### **d. Estudios histopatológicos**

El diagnóstico definitivo de enfermedad por adenovirus puede requerir biopsia del tejido. Las muestras no sólo deberían procesarse para histopatología, también para cultivo viral o RT-PCR, porque la histopatología de rutina puede no ser específica, especialmente en estadios tempranos de la infección.

El adenovirus puede causar características inclusiones intranucleares. En la postinfección temprana las células pueden mostrar pequeñas inclusiones eosinófilas. Durante los estadios tardíos de la infección, aparecen inclusiones basófilas, lo cual inicialmente puede verse como un halo claro en el núcleo. Cuando estas inclusiones crecen y oscurecen la membrana nuclear, las células se ven como células manchadas. Estas inclusiones pueden confundirse con las inclusiones del citomegalovirus, pero a diferencia de este, el adenovirus no causa ni inclusiones intracitoplasmáticas ni células multinucleadas (91).

Si la histopatología de rutina es negativa, pueden realizarse tests más específicos en muestras tisulares. El microscopio electrónico puede usarse para detectar los viriones icosaédricos que típicamente forman grandes agregados de paracrístales en el núcleo de las células infectadas (91).

#### **e. Serologías**

Las infecciones recientes pueden documentarse mediante determinación de anticuerpos específicos. Sin embargo, son necesarias varias determinaciones para documentar un aumento en el título de anticuerpos ya que hay una gran prevalencia de anticuerpos de adenovirus en la población general, y hay numerosas reacciones cruzadas entre los distintos serotipos (91).

La mayoría de los individuos exhiben evidencia serológica de la infección por adenovirus a los 10 años de edad (55).

#### **f. Serotipo y genotipo**

La identificación de los serotipos es clásicamente realizada por neutralización del suero y hemaglutininas inhibidoras tipo específicas (108). Los métodos de inmunotipado son excesivamente costosos y precisan herramientas y personal muy experto. Puede tener



interés, además de para estudios epidemiológicos, en pacientes seleccionados porque ciertos serotipos se relacionan con distintas manifestaciones clínicas.

Se ha intentado utilizar la RT-PCR para la determinación del serotipo de los adenovirus, mediante RT-PCR múltiples tipo específicas. Permiten la tipificación molecular de un número limitado de tipos de adenovirus o al menos la identificación de la especie (67).

#### **IV.COINFECCIONES VIRALES**

La implicación clínica de infecciones microbianas mixtas sigue en gran medida sin resolverse, y la asociación con enfermedades más severas y fracaso del tratamiento es incierto, siendo los resultados en cuanto a su severidad contradictorios. Algunos sugieren que la infección con 2 o más virus no produce enfermedad más grave que los infectados con un solo virus (82, 109, 110), sin embargo, otros sugieren una asociación entre coinfecciones respiratorias y enfermedad severa (111-114).

Las infecciones virales múltiples son más frecuentes en los niños más pequeños, durante los tres primeros años de vida (115). El bocavirus humano se ha asociado con el mayor porcentaje de coinfección, seguido por adenovirus y rinovirus (116-118).

Chorazy et al (16) realizaron un estudio transversal y retrospectivo, con 421 niños menores de 10 años, encontrando que el sexo masculino, la edad entre 6 meses a 1 año y la historia de inmunosupresión se asocia con mayor probabilidad de coinfección viral. Cilla et al (111) observaron también que los menores de 12 meses tenían más probabilidades de coinfección viral.

García-García et al (107), en un estudio prospectivo en menores de 14 años ingresados con diagnóstico de NAC, detectaron infecciones virales múltiples en el 30% de los pacientes con neumonía y detección viral positiva, siendo aún más frecuentes en los niños más pequeños (34,5%) (116). El bocavirus fue el que se asoció con el mayor porcentaje de coinfección (73%), seguido de adenovirus (50%) y rinovirus (45%). En este estudio no encuentran una mayor severidad en las coinfecciones virales, estratificando por edad sólo pudieron encontrar una diferencia entre los grupos con coinfección y sin ella que fue la duración más corta de la oxigenoterapia en el grupo de las coinfecciones.

La implantación y perfeccionamiento de las técnicas de RT-PCR múltiple está permitiendo ampliar la visión de la etiología de las infecciones respiratorias y conocer el grado de coinfección viral de las mismas. Son necesarios estudios en este sentido, para conocer la verdadera implicación de cada patógeno en la etiología de la enfermedad, así como la repercusión de la coinfección en la evolución de las mismas.

## **V. NEUMONÍAS VIRALES**

La incidencia anual de neumonía en niños menores de 5 años es de 34 a 40 casos por cada 1.000 habitantes en Europa y América del Norte, más alta que en cualquier otro período de la vida, excepto quizás en los ancianos (119). En la mayoría de los países en desarrollo, la NAC se asocia con hospitalizaciones y muertes en menores de 5 años y en los países desarrollados, a pesar del desarrollo de vacunas y de las terapias antimicrobianas, también tienen un gran impacto sobre el sistema sanitario.

La neumonía bacteriana en niños pequeños está causada principalmente por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus del grupo A* (6). De manera similar a la bacteriemia y meningitis, la incidencia de neumonía neumocócica se ha reducido considerablemente tras la introducción de las vacunas (un descenso del 65% en los ingresos hospitalarios por neumonía neumocócica y un descenso del 39% en los ingresos por neumonía en toda la edad pediátrica) (1, 6).

Hasta hace poco tiempo, se ha prestado relativamente poca atención a los microorganismos virales que participan en la NAC, estas etiologías han sido en gran medida pasadas por alto e infraestimadas, esto se atribuye fundamentalmente a la falta de métodos adecuados para su diagnóstico. La aparición del síndrome respiratorio agudo severo, el virus de la gripe aviar (H5N1), la pandemia de la influenza porcina (H1N1), han contribuido a dar importancia al papel de los virus en las neumonías, incluso como causas que pueden ser potencialmente graves y poner en peligro la vida (119).

Actualmente, con los métodos de diagnóstico molecular, es bien conocida la influencia de los virus en las NAC en niños preescolares. El VRS, virus influenza, adenovirus, parainfluenzae, son los más frecuentemente implicados, pero la importancia relativa de otros virus como el bocavirus, rinovirus, metapneumovirus, está aumentando y será mejor definida en el futuro (16, 119).

En un estudio de García-García et al (116) con 884 pacientes encontraron una frecuencia de aislamiento viral en niños hospitalizados por NAC de 73,4% que fue aún mayor en los menores de 18 meses donde alcanzaron un 83%. Estos resultados confirman la importancia que juegan los virus en la etiología de las neumonías. En el mismo estudio, al igual que en otros, hallan como principal agente etiológico el VRS. Sin embargo, aunque el VRS fue el más

## Introducción

frecuente en los niños muy pequeños, el rhinovirus fue el más frecuente en los mayores de 18 meses. Hasta ahora se ha considerado al rhinovirus un patógeno benigno, que produce infecciones de la vía aérea superior, pero se ha demostrado que puede infectar células del tracto respiratorio inferior. También se ha detectado en bronquiolitis y exacerbaciones asmáticas en niños (120-122).

No es posible, en la mayoría de casos, diferenciar radiológicamente neumonías virales y bacterianas (1, 6, 123, 124), y además existe una sustancial variación en la interpretación de la radiografía de tórax entre los médicos de urgencias, e incluso entre los radiólogos. El recuento de leucocitos, la PCR y la PCT, puede apoyar la etiología bacteriana o viral, sin embargo, ningún criterio de laboratorio permite la diferenciación clara de las bacterias o virus en las neumonías, a no ser que se tenga un hemocultivo positivo o un líquido obtenido de punción pulmonar o broncoscopia. Estas dos últimas técnicas son muy agresivas e inadecuadas para el diagnóstico de rutina de neumonía y sólo del 3 al 5% de los hemocultivos son positivos en los niños con neumonía (6). Por este motivo, la mayoría de los niños diagnosticados de neumonía son tratados con antibiótico sin conocimiento del agente causal.

La neumonía causada por adenovirus varía en gravedad, puede producir desde una bronconeumonía a un síndrome de distrés respiratorio agudo que puede poner en peligro la vida. Existen pocos estudios en relación con la descripción detallada de la epidemiología y manifestaciones clínicas y radiológicas de la neumonía por adenovirus en niños. Uno de ellos, realizado por Chen et al (73), identificó la neumonía por adenovirus en un 2,4% de pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía. Además de los síntomas típicos, tales como fiebre, tos y rinorrea, casi la mitad de los pacientes en el estudio presentó taquipnea o disnea. La leucocitosis estaba presente en una cuarta parte de los pacientes y casi dos tercios de los pacientes presentaron una PCR > 40 mg/l, moderadamente elevada. Tanto la leucocitosis, los valores elevados de PCR y la fiebre alta y prolongada imitan las infecciones bacterianas, por lo cual es difícil de distinguir este tipo de neumonías por adenovirus de las bacterianas, lo que conlleva un alto porcentaje de prescripción antibiótica a estos pacientes.

## **VI. ENFERMEDAD DE KAWASAKI Y VIRUS RESPIRATORIOS**

### **a. Definición y características generales**

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis febril aguda de etiología desconocida que por lo general afecta a menores de 5 años de edad (125). Es la vasculitis más frecuente de la infancia y representa la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en la infancia en países desarrollados (126).

El diagnóstico de EK se basa en los signos y síntomas clínicos, no hay pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico, por lo que en muchas ocasiones su diagnóstico es un reto, ya que es difícil su diferenciación con infecciones de etiología viral o bacteriana (como infección estreptocócica o infección por adenovirus) que pueden producir manifestaciones clínicas similares.

Existen formas atípicas o incompletas que pueden observarse en casi 20% de los pacientes (127), lo que conduce frecuentemente a errores de diagnóstico.

En la forma clásica, el paciente presenta fiebre de más de 5 días y al menos 4 de los siguientes criterios diagnósticos (128):

- 1- Conjuntivitis bilateral.
- 2- Cambios orales: eritema de la cavidad oral, estomatitis o lengua aframbuesada.
- 3- Exantema polimorfo.
- 4- Edema o eritema de manos y pies.
- 5- Linfadenopatía cervical unilateral.

Los hallazgos clínicos pueden no estar presentes simultáneamente, y es necesario realizar una historia clínica cuidadosa. Si los signos clínicos están presentes en un paciente con menos de 5 días de fiebre, el diagnóstico puede ser realizado por personal con experiencia y comenzar tratamiento. Además el diagnóstico de EK puede también hacerse con tres criterios clínicos si las anomalías coronarias están presentes.

El diagnóstico de las formas atípicas e incompletas es un problema clínico. Los criterios diagnósticos clásicos deben servir como una directriz, teniendo un alto grado de sospecha

clínica. La enfermedad de Kawasaki atípica se asocia con un aumento del riesgo de anomalías de las arterias coronarias. El diagnóstico precoz e inicio de inmunoglobulinas intravenosas es fundamental para reducir significativamente este riesgo. Entre el 15-25 % de los pacientes no tratados con EK desarrollan aneurismas coronarios, la terapia temprana dentro de los 10 primeros días reduce este riesgo a menos del 5% y el riesgo de desarrollo de un aneurisma gigante se reduce al 1% (128, 129). Estudios recientes sugieren un peor pronóstico para estos pacientes que finalmente desarrollan aneurismas coronarios, incluyendo una mortalidad de hasta el 41% (130). Los signos de EK incompletos son más comunes en niños menores de 6 meses y mayores de 5 años, particularmente en los más pequeños (126). Sólo entre el 20 y 60% de los niños con anomalías de las arterias coronarias cumplen los criterios diagnósticos clásicos (129).

En pacientes con signos clínicos compatibles, deben realizarse estudio de RFA, hemograma, transaminasas, albúmina y orina. Si los resultados son consistentes con EK se debe realizar ecocardiografía y deben ser tratados.

Durante la fase aguda de EK, la leucocitosis y el aumento de PCR apoyan el diagnóstico. El recuento de plaquetas inicial suele ser normal, y aumentan rápidamente en las dos semanas posteriores, pudiendo exceder el millón por  $\text{mm}^3$ .

### **b. Virus respiratorios y enfermedad de Kawasaki**

Desde la primera presentación de EK en 1967 la etiología permanece desconocida. La hipótesis de que la EK puede ser desencadenada por un virus respiratorio es atractiva porque los síntomas respiratorios son frecuentes durante la fase aguda de la EK. Sin embargo, hasta el momento, no se ha podido confirmar que ningún virus sea el agente causal.

La duda diagnóstica entre infección por adenovirus y EK es importante ya que la infección viral aguda que produce el adenovirus presenta muchas características clínicas similares a la EK. Los síntomas respiratorios son frecuentemente observados en niños con EK durante la fase aguda.

La frecuencia de asociación de EK con antecedente de enfermedades respiratorias ha sido documentada entre 56 hasta 83% (131-133). Algunos autores proponen la detección de

virus respiratorios en niños con fiebre con síntomas de enfermedad respiratoria antes de la confirmación del diagnóstico de EK, para descartar el mismo ante dudas diagnósticas y evitar así tratamientos innecesarios, sin embargo, esto no está tan claro. Según un estudio retrospectivo, los pacientes con EK que tenían virus respiratorios, tenían mayor frecuencia de dilatación de arteria coronaria y más frecuente diagnóstico de EK incompleta (134). Según esto, la identificación de virus respiratorios debería considerarse un factor de riesgo en niños. En un estudio realizado por Kim y colegas (131) encuentran que los pacientes con EK presentan virus respiratorios en 32,7% de casos frente un grupo control donde se detectan 30,8%. Estos autores proponen que la identificación de los virus respiratorios mediante RT-PCR durante la evaluación de niños con fiebre no debe ser usada como evidencia en contra del diagnóstico de EK y tampoco debe considerarse la presencia de virus respiratorios un factor de riesgo en niños con EK.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**



Las infecciones por adenovirus son frecuentes en los servicios de urgencias y debido a la falta de técnicas adecuadas disponibles para su diagnóstico inmediato en nuestro medio son infradiagnosticadas en el momento agudo. Su presentación clínica en muchos casos es inespecífica, ya que a menudo se trata de cuadros de fiebre alta y prolongada que presentan frecuentemente en la analítica valores elevados de los reactantes de fase aguda, lo que hace que sean indistinguibles de infecciones de etiología bacteriana. El uso de un test de diagnóstico rápido puede ayudar al diagnóstico de estas infecciones en el momento agudo, y la mejora de nuestra capacidad diagnóstica puede traducirse en un uso más adecuado de los antibióticos en este grupo de pacientes.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

- **OBJETIVOS PRIMARIOS:**

1. Describir las características clínicas de la infección por adenovirus en niños en nuestro medio.
2. Determinar la validez de un test rápido de adenovirus en nuestro medio.

- **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

1. Valorar si existen datos clínicos asociados al resultado del test rápido que permitan mejorar su rendimiento.
2. Describir el comportamiento de los reactantes de fase aguda (procalcitonina, proteína C reactiva, leucocitos y neutrófilos) en las infecciones por adenovirus confirmadas mediante reacción en cadena de polimerasa.
3. Describir la frecuencia de coinfecciones virales en los pacientes con adenovirus.
4. Analizar el efecto de la coinfección en pacientes con adenovirus sobre los valores de los reactantes de fase aguda.
5. Estudiar si la presencia de coinfección viral en pacientes con adenovirus representa un factor de riesgo en la evolución de la enfermedad.
6. Analizar la presencia de virus en los pacientes en presencia de infiltrado alveolar en la radiografía de tórax en nuestro estudio.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **I. ÁMBITO DEL ESTUDIO Y DISEÑO**

El presente estudio se ha llevado a cabo en la Unidad de Urgencias Pediátricas del Hospital Universitario La Paz en colaboración con el Servicio de Microbiología.

Se trata de un hospital terciario donde se atienden anualmente entre 50.000 y 55.000 urgencias de niños con edades comprendidas entre 0 y 16 años.

Se diseñó un estudio observacional prospectivo.

El diseño y protocolo del presente estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz, con el número de expediente HULP: PI-1057 (anexo 1).

Se solicitó a los pacientes o a sus padres/tutores consentimiento informado escrito para la toma de muestras para el test rápido de adenovirus y su participación en el estudio. En el consentimiento informado escrito se explicaba claramente la utilidad, beneficios, limitaciones y resultados posibles de estas determinaciones. La hoja de información a los padres y consentimiento informado se adjunta al final de esta tesis en el anexo 2.

## **II. PACIENTES**

### **a. Criterios de inclusión:**

Para seleccionar a los pacientes, se pensó en aquellos casos en los que en la práctica clínica el uso de un test viral mejoraría el manejo de los mismos, por eso se seleccionaron pacientes con fiebre alta o de varios días de evolución. Se recogieron pacientes mayores de 3 meses y menores de 16 años con buen estado general que acudían a urgencias con los siguientes síntomas:

- Fiebre sin foco infeccioso evidente, mayor de 38°C axilar (referida por los padres o constatada en el servicio de urgencias) de más de 4 días de evolución.
- Fiebre mayor o igual a 38°C axilar (referida por los padres o constatada en la urgencia) de más de 3 días de duración y algún signo/síntoma que sugiriese una infección por adenovirus: conjuntivitis, exudado y/o síntomas respiratorios.
- Fiebre mayor o igual a 40°C axilar (referida o constatada en urgencias) de menos de 3 días de evolución y algún signo/síntoma que sugiriese una infección por adenovirus: conjuntivitis, exudado y/o síntomas respiratorios.

### **b. Criterios de exclusión:**

Se excluyeron aquellos pacientes con alto riesgo de infección bacteriana severa (135):

- Pacientes menores de 3 meses.
- Pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (trasplantados, tratamiento corticoideo prolongado..).
- Anemia de células falciformes, asplenia.
- Cardiopatía compleja.
- Portadores de válvula de derivación ventrículo peritoneal.
- Enfermedad pulmonar crónica (fibrosis quística, asma con altas dosis de corticoides orales).
- Insuficiencia renal, síndrome nefrótico.

- Diabetes mellitus.
- Pacientes oncológicos.
- Pacientes con mal estado general o aspecto séptico.

**c. Criterios de retirada:**

- Retirada del consentimiento informado.
- Pacientes con mal estado general.
- Muestras de pacientes recogidas desde otros servicios.
- Muestras enviadas en medios inadecuados.

**d. Criterios éticos:**

- Firma del consentimiento informado.
- Aprobación de Comité Ético de Investigación Clínica.
- Se han respetado los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre Derechos Humanos, y se han cumplido los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

### **III. METODOLOGÍA**

A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se les realizó en el servicio de urgencias dos tomas de muestras:

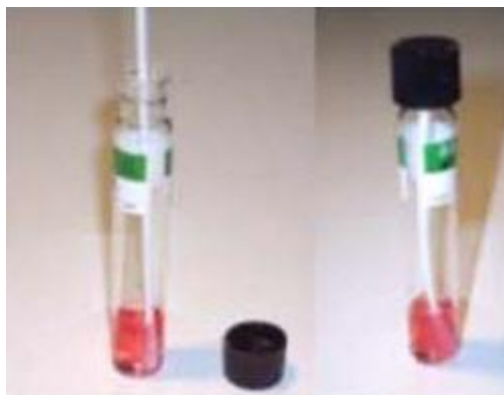
1. Un aspirado nasofaríngeo recogido mediante una fuente de vacío conectada a un catéter de succión de tamaño adecuado. La muestra fue mezclada con 2-3 ml de suero fisiológico estéril y se envió en fresco al laboratorio de microbiología (figura 3).
2. Una segunda muestra tomada mediante frotis de la faringe posterior que se envió en medio de transporte viral (Copan, Madrid, Spain) (figura 4).

Ambas muestras, el aspirado y el frotis faríngeo, eran transportadas al laboratorio de microbiología y mantenidas a 4°C durante un máximo de 24 horas.

Figura 3. Material para recogida de aspirado nasofaríngeo



Figura 4. Frotis faríngeo en medio de transporte viral





Una vez en el laboratorio de microbiología se realizaron 3 determinaciones con estas muestras:

### 1. **Test rápido para adenovirus**

Se realizó mediante el Kit Adenovirus Respiratorio Letitest®, que se basa en la detección cualitativa mediante inmunocromatografía de antígenos de adenovirus en muestras nasofaríngeas de humanos. El resultado de la prueba está disponible entre 10 y 15 minutos. Se basa en un anticuerpo monoclonal que se une a un antígeno reactivo de grupo común a 52 serotipos de adenovirus humanos conocidos.

Para la realización de esta prueba se utilizó la muestra de aspirado nasofaríngeo.

La técnica se realizó en todos los casos en el laboratorio de microbiología por personal del mismo.

Para su realización 250 mcl del aspirado eran mezclados con 250 mcl u 8 gotas del buffer disponible en el kit para conseguir una dilución al medio y seguidamente se mezclaba bien para homogeneizar la solución. Se sumergía posteriormente la tira reactiva en la dirección indicada por la flecha durante 14 minutos. El test se basa en el uso de un sistema de inmunocromatografía. Los resultados fueron interpretados como:

- Dos líneas coloreadas en el test de prueba: positivo para el antígeno de adenovirus (figura 5).
- Una línea: negativa para el antígeno de adenovirus (figura 5).

El resultado de esta prueba estaba disponible en un tiempo de 15-30 minutos y habitualmente era conocido por el médico que atendía al paciente, aunque no en todos los casos.

## Material y Métodos

Figura 5. Test rápido de inmunocromatografía: en la parte superior se muestra resultado negativo y en la parte inferior resultado positivo



### **2. Cultivo faríngeo para adenovirus**

Para esta técnica se utilizó la muestra obtenida mediante aspirado nasofaríngeo. Esta técnica se realizó en el laboratorio de microbiología por personal del mismo.

Para el cultivo viral, dos viales de líneas celulares A-549 y HEp-2 fueron inoculados con 200 µl del aspirado nasofaríngeo (Vircell, Granada, Spain). El cultivo viral estaba disponible en un tiempo entre 48 y 96 horas.

### **3. Análisis mediante reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR)**

Para esta técnica se utilizó la porción restante del aspirado nasofaríngeo y la muestra del frotis faríngeo, que fueron congeladas a menos 80°C hasta la realización del método molecular.

Para este análisis, se utilizó el sistema NucliSENS® easyMAG® (bioMérieux, Marcy L'Étoile, France), que permite detectar el ácido nucleico viral del adenovirus y otros 18 virus mediante análisis RT-PCR. Estos virus son los siguientes:

-Influenza A (H1N1, H2N3 y H1N1-2009), Influenza B, Influenza C.

-Parainfluenza 1, Parainfluenza 2, Parainfluenza 3, Parainfluenza 4a, Parainfluenza 4b.

-VRS-A, VRS-B.

-Rhinovirus.

-Adenovirus.

-Enterovirus.

-Bocavirus.

-Coronavirus.

-Metapneumovirus A y Metapneumovirus B.

Los resultados de esta técnica eran conocidos por el investigador principal 5-7 días posteriores a la visita a urgencias.

Además de la realización del test rápido, el cultivo viral y la RT-PCR en muestras respiratorias, en cada paciente según los hallazgos clínicos se realizaron otras pruebas complementarias, como radiografía de tórax, análisis de sangre, de orina, así como la recogida de cultivos. En todo momento la actitud a seguir y la realización de otras pruebas complementarias en cada caso dependió del profesional responsable del paciente.

No se modificaron los protocolos para el manejo de estos pacientes en el servicio de urgencias durante el periodo de estudio.

Se realizó seguimiento de cada caso, bien por contacto telefónico una semana tras la visita a urgencias o seguimiento clínico si eran ingresados, con el fin de asegurar el diagnóstico final, cómo había evolucionado la enfermedad y si habían consultado en otro servicio de urgencias.

Se consideró como variable principal el test rápido inmunocromatográfico de adenovirus. Dado que a priori se desconocía el comportamiento del test frente a la RT-PCR, por factibilidad del estudio entraron en el mismo todos aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión (y ninguno de exclusión) que acudieron al Servicio de Urgencias del Hospital Infantil durante un periodo de reclutamiento de 20 meses (abril de 2011 a noviembre de 2012).

#### **IV. VARIABLES RECOGIDAS**

Se recogieron las siguientes variables (en el anexo 3 se adjunta la hoja de recogida de datos):

- Datos demográficos: edad, fecha de nacimiento y sexo del paciente.
- Estado de vacunación.
- Signos/síntomas acompañantes (fiebre, diarrea, vómitos, conjuntivitis, exudado amigdalino, tos, mucosidad, dificultad respiratoria, exantema...).
- Temperatura máxima axilar (medida en urgencias o referida).
- Tiempo de evolución de la fiebre en días.
- Antecedentes personales de interés (patología de base, tratamientos, infecciones recientes...).
- Tratamiento antibiótico previo: principio activo, dosis, número de días.
- Otras pruebas complementarias realizadas: analítica de orina, sangre, urocultivo, hemocultivo, radiografía de tórax, punción lumbar...
- Ingreso hospitalario y días de estancia.
- Diagnóstico final al alta en urgencias y tras seguimiento telefónico en una semana.
- Reconsulta en urgencias en la siguiente semana.
- Seguimiento de la evolución del paciente, mediante contacto telefónico en una semana tras la visita a urgencias o directamente en el hospital en caso de ser ingresados. Las preguntas que se hicieron fueron:
  - ¿Tiempo de evolución de la fiebre tras la visita a urgencias?
  - ¿Se encuentra asintomático en este momento?
  - ¿Ha necesitado reconsultar en urgencias en nuestro centro o en otro hospital?  
¿Por qué motivo? ¿Ha habido cambios en el diagnóstico inicial?
  - ¿Ha precisado antibiótico tras la visita a urgencias? ¿Cuál fue el motivo?

## **V. ESTADÍSTICA**

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Los datos fueron expresados mediante medias y desviaciones estándar (DS) para variables cuantitativas y frecuencia absoluta y porcentajes para variables categóricas. Cuando se compararon variables cuantitativas entre dos grupos se utilizó la t de Student o la prueba U de Man-Whitney y cuando se compararon variables cualitativas se utilizó  $X^2$  o la prueba exacta de Fisher. Las pruebas estadísticas utilizadas dependieron del tamaño muestral alcanzado y de su distribución. La significación estadística se estableció en  $p < 0.05$ .

Para analizar la utilidad y la concordancia entre las pruebas diagnósticas para el adenovirus se compararon los resultados del test rápido de inmunocromatografía (ICT) de adenovirus frente al cultivo viral y tanto el cultivo viral y el test rápido de adenovirus frente a la RT-PCR. Se estimaron los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos así como el índice Kappa de concordancia según el contexto considerado. Se consideró la RT-PCR como la prueba gold estándar, de forma que:

### **1. Comparación test rápido ICT frente a cultivo viral:**

- Las muestras positivas para test rápido y cultivo viral fueron consideradas como verdaderos positivos (VP).
- Las muestras positivas para test rápido adenovirus y negativas para cultivo viral fueron consideradas como falsos positivos (FP).
- Las muestras negativas para test rápido adenovirus y cultivo viral fueron consideradas como verdaderos negativos (VN).
- Las muestras negativas para test rápido adenovirus y positivas para cultivo viral fueron consideradas como falsos negativos (FN).

<b>Cultivo viral</b>	<b>Test rápido ICT</b>	
	<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>
<b>Positivo</b>	VP	FN
<b>Negativo</b>	FP	VN

## **2. Comparación entre cultivo viral y RT-PCR:**

- Las muestras positivas para cultivo viral y RT-PCR fueron consideradas como verdaderos positivos (VP).
- Las muestras positivas para cultivo viral y negativas para RT-PCR fueron consideradas como falsos positivos (FP).
- Las muestras negativas para cultivo viral y RT-PCR fueron consideradas como verdaderos negativos (VN).
- Las muestras negativas para cultivo viral y positivas para RT-PCR fueron consideradas como falsos negativos (FN).

RT-PCR	Cultivo viral	
	Positivo	Negativo
Positivo	VP	FN
Negativo	FP	VN

## **3. Comparación de test rápido ICT y RT-PCR:**

- Las muestras positivas para test rápido y RT-PCR fueron consideradas como verdaderos positivos (VP).
- Las muestras positivas para test rápido adenovirus y negativas para RT-PCR fueron consideradas como falsos positivos (FP).
- Las muestras negativas para test rápido adenovirus y RT-PCR fueron consideradas como verdaderos negativos (VN).
- Las muestras negativas para test rápido adenovirus y positivas para RT-PCR fueron consideradas como falsos negativos (FN).

RT-PCR	Test rápido ICT	
	Positivo	Negativo
Positivo	VP	FN
Negativo	FP	VN

La sensibilidad (S), especificidad (E), y valores predictivos positivos (VPP) y valores predictivos negativos (VPN), fueron calculadas de la siguiente forma:

- Sensibilidad =  $VP / (VP + FN)$
- Especificidad =  $VN / (VN + FP)$
- VPP =  $VP / (VP + FP)$
- VPN =  $VN / (VN + FN)$

Para valorar el grado de concordancia entre los distintos test se utilizó el índice Kappa. La interpretación de sus valores se realiza de la siguiente manera:

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS DEL ÍNDICE KAPPA
0= No acuerdo entre las pruebas
0-0,2= Acuerdo insignificante
0,21-0,4= Acuerdo mediano
0,41-0,6= Acuerdo moderado
0,61-0,8= Acuerdo sustancial
>0,81= Acuerdo casi perfecto

Se usaron modelos de regresión logística binaria multivariante para mejorar la utilidad diagnóstica del test rápido ICT incorporando variables clínicas. Se valoró la capacidad discriminante de cada uno de ellos, mediante el área bajo la curva ROC y con un intervalo de confianza del 95%. La interpretación del área bajo la curva fue la siguiente:

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS DE ÁREA BAJO LA CURVA
0,5-0,6 → Test malo
0,6-0,75 → Test regular
0,75-0,9 → Test bueno
0,9-0,97 → Test muy bueno
0,97-1 → Test excelente

## Material y Métodos

Para analizar el efecto de la coinfección viral en pacientes con adenovirus mediante la estimación de la elevación del riesgo, se utilizaron modelos de regresión logística binaria para estimar 'ODDs Ratios' (OR) y su intervalo de confianza del 95%, estableciendo puntos de corte para los diferentes reactantes: PCR mayor o igual a 40 mg/l, leucocitosis mayor a 15.000 células por mm<sup>3</sup>, neutrófilos totales mayor a 10.000 células por mm<sup>3</sup> y PCT mayor a 0,5 ng/ml.

Se realizó un análisis de la varianza con dos factores para estimar el efecto de la toma de antibióticos previo a la consulta en urgencias en los valores de reactantes de fase aguda, según el resultado para adenovirus positivo o negativo mediante RT-PCR.

Para comparar el comportamiento de una variable cuantitativa entre distintos grupos se utilizó la prueba de análisis de varianza. Los grupos cuyas medias difieren de forma significativa (a nivel de 0,05) son los que presentan diferencias estadísticamente significativas entre sí.

Para medir el grado de relación entre el tiempo de evolución y los valores de reactantes de fase aguda se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson, sus valores pueden estar entre -1 y 1, interpretándose de la siguiente manera: si el coeficiente de correlación es igual a 1, existe una correlación positiva perfecta. Si está entre 0 y 1, existe una correlación positiva, si es igual a 0 no existe una relación lineal, si está entre 0 y -1 existe una correlación negativa, y si es igual a -1 existe una correlación negativa perfecta, llamada relación inversa.



## **VI. DEFINICIONES**

- Fiebre: En los niños entre 3 y 36 meses se consideró la existencia de fiebre cuando la temperatura rectal es  $\geq$  a 38°C o la temperatura axilar es  $\geq$  a 37,8°C. En los mayores de 36 meses, se consideró fiebre una temperatura oral o axilar  $\geq$  38°C.
- Fiebre sin foco: Proceso infeccioso en el que tras la historia clínica y la exploración no se encuentra la causa de la fiebre.
- Bacteriemia oculta: Aislamiento de una bacteria patógena en el hemocultivo en ausencia de un foco evidente de infección y con buen estado general, sin otros síntomas/signos distintos a fiebre.
- Infección bacteriana severa (IBS): Meningitis, infección urinaria, neumonía, infección articular, sepsis.
- Neumonía: Aparición de fiebre y/o síntomas respiratorios, junto con la presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax (136).
- Tiempo de evolución: Se consideró inicio de la evolución el primer día con fiebre mayor a 38°C.

## **RESULTADOS**

## **I. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO**

En el periodo de abril de 2011 a noviembre de 2012, se obtuvieron un total de 218 pacientes, de los cuales 12 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. En 6 casos por no estar comprendidos en el rango de edad establecido (ser menores de 3 meses o mayores de 16 años), en 4 casos por tener una enfermedad grave de base con mayor susceptibilidad para la infección bacteriana severa, 1 caso por pérdida de la muestra recogida para la realización del test rápido y 1 caso por ser un paciente en el que se envió la muestra desde la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) (tabla 2). Finalmente resultaron enrolados 206 pacientes.

Tabla 2. Pacientes excluidos en el análisis de los resultados por no cumplir criterios de inclusión. Se recoge el motivo de exclusión y los resultados del test rápido para adenovirus, el cultivo viral y la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR). Resultado negativo=-; Resultado positivo=+; LCR=líquido cefalorraquídeo.

<b>MOTIVO EXCLUSIÓN</b>	<b>TEST RÁPIDO ADENOVIRUS</b>	<b>CULTIVO ADENOVIRUS</b>	<b>OTROS VIRUS AISLADOS MEDIANTE RT-PCR</b>
Trasplante renal	-	-	-
Cardiópata	-	-	Rhinovirus VRS-B
Insuficiencia renal crónica	-	-	Bocavirus Parainfluenza 1
Síndrome West	-	-	-
Menor 3 meses	-	-	-
Menor 3 meses	-	-	-
Menor 3 meses	-	-	-
Menor 3 meses	-	-	Bocavirus Influenza A
Menor 3 meses	+	-	Adenovirus RT-PCR en LCR positivo para Enterovirus
Mayor 16 años	-	-	VRS A
No se realizó test rápido	No realizado	-	-
Paciente ingresado en UCIP	-	-	-

## Resultados

La edad media fue 37,12 meses (DS 33,76) con una mediana de 27 meses (rango entre 3 y 196 meses). Estableciendo intervalos por grupos de edad, el 47% eran menores de 24 meses y el 82% tenía menos de 5 años. No hubo diferencias en cuanto al sexo (51% varones y 49% mujeres).

Salvo un caso, todos los pacientes estaban correctamente vacunados, incluida la vacuna antineumocócica.

### a. Síntomas

El tiempo medio de evolución de la fiebre en el momento de consultar en urgencias fue de 4,2 días (DS 2,56) con un rango entre 1 y 15 días, la media de días de fiebre total del cuadro fue de 6,6 días (DS 3) con rango entre 1-20 días. La temperatura media máxima fue de 39,4°C (DS 0,76). Los síntomas en el momento de consultar en urgencias se muestran en la tabla 3. Todos presentaban fiebre (ya que su presencia era un criterio de inclusión), seguido en frecuencia de síntomas respiratorios (81,1%).

Tabla 3. Síntomas de los pacientes en la consulta en urgencias

SÍNTOMAS	PORCENTAJE (N)
Fiebre	100% (n=206)
Tos/síntomas respiratorios	81,1% (n=167)
Vómitos	36,6% (n=75)
Conjuntivitis	26,7% (n=55)
Exudado amigdalár	25,2% (n=51)
Diarrea	12,6% (n=25)
Exantema	12,6% (n=25)
Dificultad respiratoria	7,3% (n=15)
Dolor abdominal	6,3% (n=12)
Adenopatías	4,9% (n=10)

### b. Pruebas complementarias

Siguiendo los protocolos establecidos en la Unidad de Urgencias Pediátricas, se realizó:

- Prueba de orina en 71 pacientes (34,5%), urocultivo en 26 (12,6%, sólo un aislamiento positivo para *Escherichia coli*).
- Analítica de sangre en 171 pacientes (83%).
- Hemocultivo en 133 (66%). De estos, en 124 casos fue estéril, en 9 casos se aisló un contaminante y en 3 casos se aisló un germen: *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*—tabla 4-.

Tabla 4. Resumen de evolución y características clínicas de los pacientes en los que se aisló germen en hemocultivo (NT: neutrófilos totales; adv: adenovirus).

HEMOCULTIVO	EDAD MESES	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	EVOLUCIÓN	DIAGNÓSTICO FINAL
<i>Staphylococcus aureus</i>	129	Test rápido adv: - Cultivo adv: - RT-PCR: - Leucocitos: 8.900/mcl NT: 5.840/mcl PCR: 146 mg/l	Alta de urgencias con antibiótico por aumento de reactantes Contacto telefónico e ingreso ante resultado de hemocultivo	Bacteriemia por <i>S. aureus</i> secundaria a osteomielitis (captación en gammagrafía de rama iliaca izquierda)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9	Test rápido adv: - Cultivo adv: - RT-PCR: - Leucocitos: 12.200/mcl NT: 7.170/mcl PCR: 15 mg/l PCT: 0,12 ng/ml Orina normal	Alta de urgencias sin antibiótico Contacto telefónico e ingreso ante resultado de hemocultivo	Bacteriemia oculta por <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	44	Test rápido adv: + Cultivo adv: - RT-PCR: adenovirus + Leucocitos: 20.300/mcl NT: 17.260/mcl PCR: 168 mg/l RX tórax: normal	Ingreso desde urgencias con antibiótico intravenoso por empeoramiento clínico durante su estancia en observación	Bacteriemia por <i>S. pyogenes</i> Infección por adenovirus

## Resultados

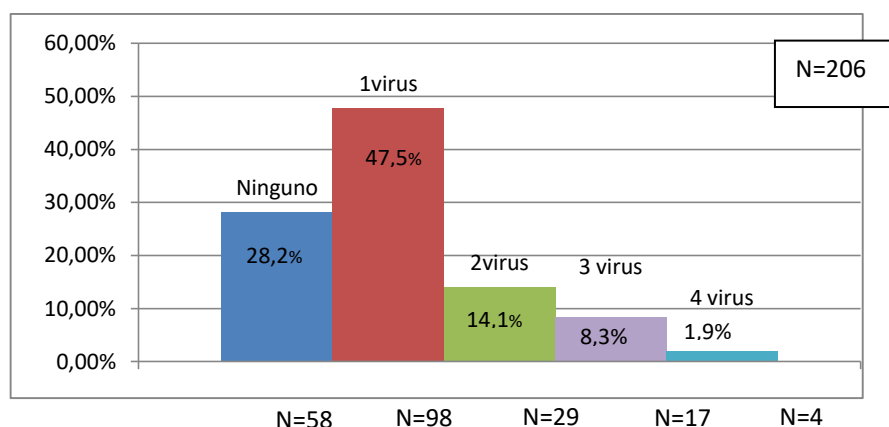
- Radiografía de tórax en 101 pacientes (49%, de los cuales el 25,7% presentó algún infiltrado en la radiografía).
- Punción lumbar en 4 pacientes (1,9%). En todos los casos la punción lumbar fue normal. Los motivos para realizar la misma fueron en un caso por cefalea y rigidez de nuca, y en los otros tres por fiebre sin foco con aumento importante de RFA (PCT de 7, 13 y 88 ng/ml), además en uno de los casos el paciente presentó una convulsión febril.

De los cuatro pacientes a los que se realizó punción lumbar en 2 casos posteriormente se aisló adenovirus mediante RT-PCR (paciente con PCT de 88 ng/ml y el paciente con cefalea y rigidez de nuca).

### c. Aislamientos virales mediante RT-PCR

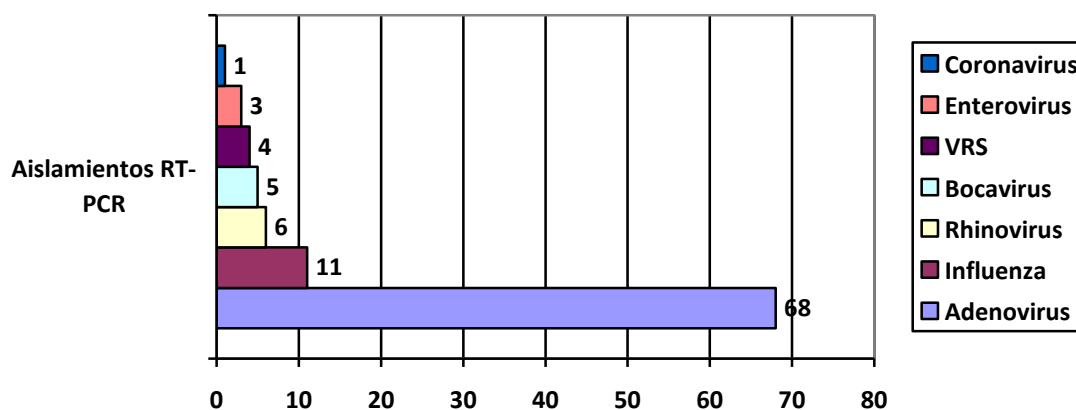
Se aisló algún virus en el aspirado nasofaríngeo mediante RT-PCR en 148 pacientes (71,8%). Entre estos, se aisló un único virus en 98 pacientes (47,5%), en 50 pacientes (24,3%) se aisló más de un virus, de los cuales fueron 2 en 29 pacientes (14,1%) , 3 en 17 pacientes (8,3%) y 4 en 4 pacientes (1,9%)(figura 6).

Figura 6. Aislamiento viral mediante RT-PCR



En los pacientes en los que se aisló un único virus estos fueron: 68 adenovirus, 11 influenza (serotipo A, B o C), 6 rhinovirus, 5 bocavirus, 4 virus respiratorio sincitial (VRS serotipo A o B), 3 enterovirus y 1 coronavirus 229 (figura 7).

Figura 7. Aislamientos virales sin coinfección



#### d. Antibioterapia

El 32,5% (67) de los pacientes estaba tomando antibiótico oral previo a la consulta en urgencias: amoxicilina 47,8%, amoxicilina-clavulánico 28,3%, azitromicina 7,5% y otros 16,4%.

Recibieron antibiótico al alta desde urgencias 72 pacientes en total (35%). De ellos, 34 ya lo tenían previamente pautado por su pediatra. Los motivos fueron:

- En 21 casos (29,2%) por aumento de RFA en la analítica.
- En 17 casos (23,6%) por alteraciones en la radiografía.
- En el mismo número de casos, 17 (23,6%), no se consideró suspender la pauta que su pediatra había pautado previamente.
- En 9 casos (12,5%) por presentar hallazgos compatibles con otitis en la exploración.
- En 2 casos (2,8%) por sospecha de infección de orina (que posteriormente no se confirmaría con urocultivo).
- En 2 casos (2,8%) por test rápido estreptocócico positivo.

## Resultados

- En el resto de pacientes: dos por infección respiratoria (ambos con azitromicina), un paciente por decaimiento y uno por sospecha de absceso periamigdalino.

Es interesante resaltar que de los 72 pacientes que recibieron antibiótico pautado desde el servicio de urgencias, en 53 (73,6%) se aisló algún virus mediante RT-PCR.

### e. Evolución

Ingresaron desde urgencias 32 pacientes (15,5%):

- En 13 casos (38,2%) por importante aumento de reactantes en la analítica sin foco claro para la fiebre.
- En 10 (31,3%) por dificultad respiratoria asociada o no a neumonía.
- En 4 (11,1 %) por sospecha de enfermedad de Kawasaki.
- En 3 (9,4%) por decaimiento con o sin rechazo de tomas.
- Un paciente con sospecha de absceso periamigdalino.
- Un paciente por hematemesis, que durante el ingreso se relacionó con foco amigdalario.

Reconsultaron un total de 26 pacientes (12,1%). Los motivos de consulta fueron:

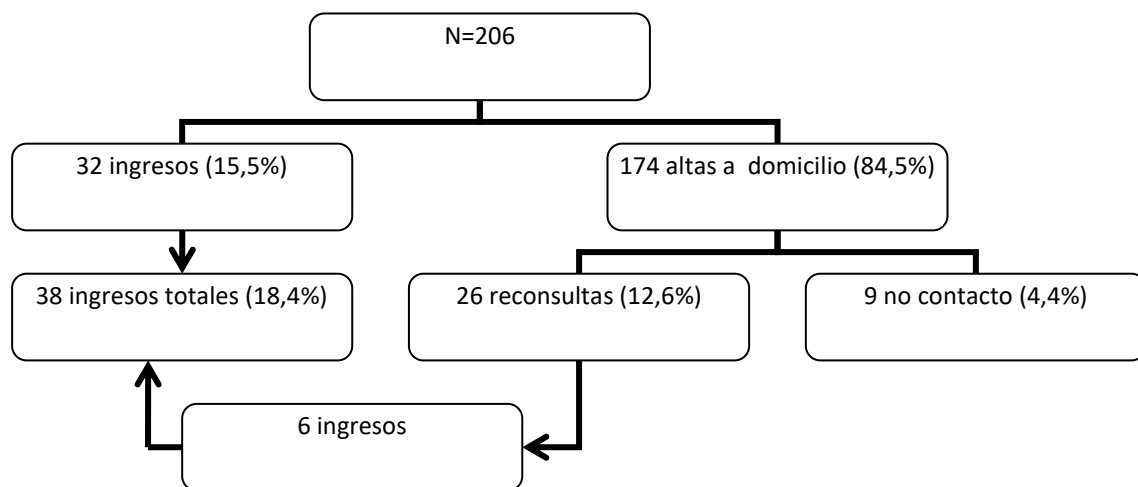
- En 21 pacientes por persistencia de la fiebre, en 4 de ellos cambió el diagnóstico inicial: 2 casos se diagnosticaron de enfermedad de Kawasaki, 1 de pielonefritis aguda y 1 de neumonía.
- Dos pacientes fueron avisados telefónicamente por resultado positivo de hemocultivo (el paciente con *Staphylococcus aureus* y el paciente con *Streptococcus pneumoniae*).
- Un paciente por persistencia de dolor abdominal y fiebre, que luego se diagnosticaría de *Salmonella* con el resultado del coprocultivo.
- Un paciente por conjuntivitis membranosa.
- Un paciente con bronquiolitis que ingresó en la segunda visita por hipoxemia.



De los pacientes que reconsultaron 5 lo hicieron en otros centros, 6 fueron ingresados (dos pacientes con enfermedad de Kawasaki, dos con bacteriemia, un paciente con bronquiolitis e hipoxemia y un paciente con fiebre que ingresó por angustia familiar).

De los 206 pacientes se consiguió contactar a la semana de la primera visita con todos excepto en 9 casos. Todos tuvieron una evolución favorable (durante el ingreso o en domicilio), salvo en los 2 casos en los que finalmente tras el seguimiento se diagnosticó de enfermedad de Kawasaki con dilatación coronaria (figura 8).

Figura 8. Diagrama que muestra la evolución de los pacientes del estudio



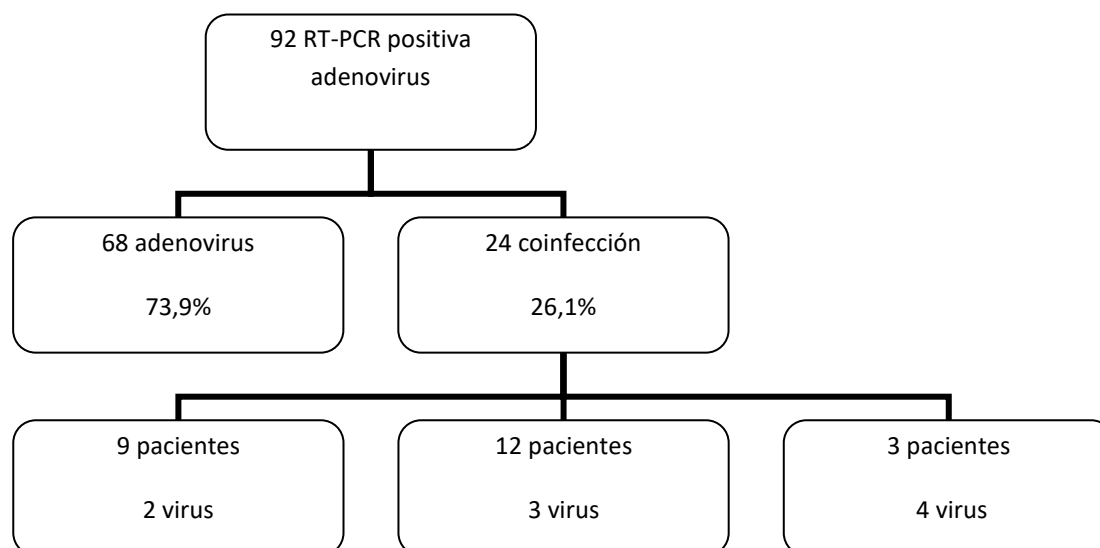
No se encontraron diferencias en el número de pruebas complementarias, ingresos, reconsultas, toma de antibiótico antes y después de la visita a urgencias entre los pacientes con aislamiento viral mediante RT-PCR positivo y aquellos en los que no se aisló ningún virus.

## **II. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR ADENOVIRUS DETECTADA MEDIANTE RT-PCR**

Se consideró infección por adenovirus aquellos pacientes con resultado positivo mediante técnica RT-PCR.

Se obtuvo una muestra de 206 pacientes, en los que mediante técnica molecular RT-PCR se aisló el adenovirus en 92 pacientes (44,6%). De estos, en 24 se halló el adenovirus en coinfección con otros virus (26,1%). En este grupo de coinfectados, en 9 pacientes se aislaron 2 virus en coinfección, en 12 pacientes 3 y en 3 casos 4 virus (figura 9).

Figura 9. Diagrama de resultado de muestras de RT-PCR positivas para adenovirus y coinfección



La edad media fue de 31,53 meses (DS 25,85 con rango de 5 a 126 meses). El 51,1 % fueron menores de 24 meses y el 84,8% menores de 5 años. El 52,2% fueron varones.

Se comparó la edad media de los paciente con infección con adenovirus frente al resto de la muestra, encontrando que los pacientes con infección por adenovirus tenían menor edad siendo la diferencia significativa ( $p=0,043$ ) (tabla 5).

Tabla 5. Análisis de la edad de los pacientes adenovirus positivos frente al resto

RT-PCR ADENOVIRUS	EDAD MEDIA	SIGNIFICACIÓN
POSITIVO (n=92)	31,53 (DS 25,85)	0,043
NEGATIVO (n=114)	40,72 (DS 38,58)	

Mediante un modelo de regresión logística binaria, se analizó la edad teniendo en cuenta el efecto de la coinfección viral y la presencia de otros virus, encontrando que, dentro del grupo de los pacientes con adenovirus, aquellos que estaban coinfectados eran más pequeños que el resto, existiendo diferencias significativas ( $p=0,021$ ) (tabla 6).

Tabla 6. Análisis de la edad de los pacientes teniendo en cuenta la presencia de coinfección viral

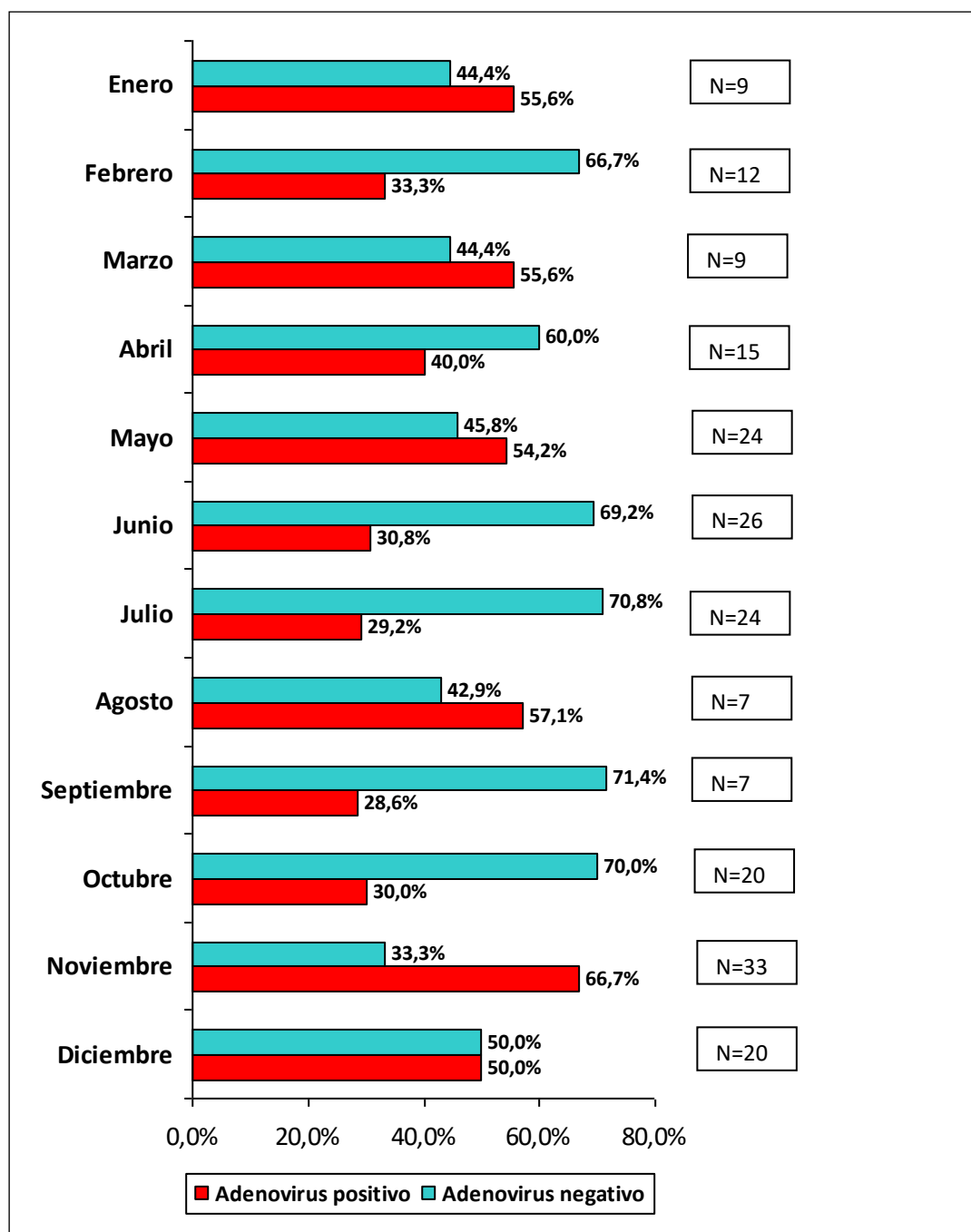
RT-PCR ADENOVIRUS	PRESENCIA DE OTROS VIRUS	EDAD MEDIA EN MESES (IC 95%)	SIGNIFICACIÓN
NEGATIVA	NO	35,05 (26,49-43,61)	0,762
	SI	47,78 (38,92-56,64)	
POSITIVA	NO	33,25 (25,28-41,22)	0,021
	SI	28,75(15,33-42,17)	

#### a. Distribución de la frecuencia de infección por meses

En la figura 10 se muestra la distribución de la frecuencia de la infección de adenovirus según los meses del año en nuestra muestra. Como se aprecia, parece que se distribuye a lo largo de todo el año, pero existen picos de mayor incidencia durante el mes de mayo y los meses de invierno (noviembre y diciembre).

## Resultados

Figura 10. Distribución por meses de las infecciones por adenovirus diagnosticadas mediante RT-PCR



### b. Síntomas

El tiempo medio de evolución de la fiebre en el momento de la consulta fue de 4,22 días (DS 2,63), los días de fiebre total del cuadro tuvieron una media de 6,64 días (DS 2,95). La temperatura máxima referida en urgencias fue similar tanto media como mediana de 39,5°C (DS 0,76). El 30% tuvo una temperatura mayor o igual a 40°C. No se encontraron diferencias

entre estos valores en los pacientes con adenovirus positivo y el resto de pacientes de la muestra (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de diferencias entre Tª máxima, tiempo de evolución y días totales de fiebre entre pacientes adenovirus positivo mediante RT-PCR y adenovirus negativo

	RT-PCR ADENOVIRUS	N	MEDIA (DS)	SIGNIFICACIÓN
<b>Tª MÁXIMA</b>	<b>POSITIVO</b>	92	39,52 (DS 0,759)	0,630
	<b>NEGATIVO</b>	114	39,45 (DS 0,773)	
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN</b>	<b>POSITIVO</b>	92	4,22 (DS 2,639)	0,790
	<b>NEGATIVO</b>	114	4,22 (DS 2,523)	
<b>DÍAS TOTALES DE FIEBRE</b>	<b>POSITIVO</b>	92	6,64 (DS 2,953)	0,491
	<b>NEGATIVO</b>	106	6,55 (DS 3,145)	

Además de la fiebre, que todos los pacientes presentaron por ser un criterio de inclusión, el resto de síntomas recogidos en el momento de consultar en urgencias fueron: tos o síntomas respiratorios en 85,9%, vómitos en 32,6%, exudado amigdalár en el mismo porcentaje (32,6%), conjuntivitis en 29,3%, diarrea en 13%, exantema en 10,8%, dificultad respiratoria en 7,6%, dolor abdominal en 5,4% y adenopatías en 3,3% (tabla 8).

Se buscaron diferencias significativas respecto a los síntomas/signos clínicos en los pacientes que tenían una infección por adenovirus frente al resto, encontrando que el exudado amigdalár fue más frecuente que en el resto de pacientes ( $p=0,036$ ), sin encontrar diferencias en el resto de síntomas. Mediante regresión logística binaria se analizó si este efecto podía estar en relación con la coinfección con otros virus, descartándose la interacción, es decir, que el exudado amigdalár es fundamentalmente debido a la infección por adenovirus (tabla 9).

## Resultados

Tabla 8. Síntomas de los pacientes con infección por adenovirus demostrada mediante RT-PCR

SÍNTOMAS	PORCENTAJE (N)
Fiebre	100% (n=92)
Tos/ síntomas respiratorios	85,9% (n=79)
Vómitos	32,6% (n=30)
Exudado amigdalario	32,6% (n=30)
Conjuntivitis	29,3% (n=27)
Diarrea	13% (n=12)
Exantema	10,8% (n=10)
Dificultad respiratoria	7,6% (n=7)
Dolor abdominal	5,4% (n=5)
Adenopatías	3,3% (n=3)

Tabla 9. Presencia de exudado amigdalario entre pacientes con adenovirus positivo y negativo

EXUDADO AMIGDALAR	RT-PCR ADENOVIRUS		SIGNIFICACIÓN
	Negativa	Positiva	
SI	42,3%(N=22)	57,7%(N=30)	0,036
NO	59,7%(N=92)	40,3%(N=62)	

### c. Pruebas complementarias

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Prueba de orina en 24 pacientes (26,1%); urocultivo en 9 (9,8%), siendo estéril en todos los casos salvo en uno que se obtuvo la muestra contaminada.
- Analítica de sangre en 76 pacientes (82,6%).
- Hemocultivo en 56 (64,2%) en 2 casos se aisló un contaminante y en 1 caso creció *Streptococcus pyogenes* (comentado en tabla 4).
- Radiografía de tórax en la mitad de pacientes, estando alterada en 13 casos (28,2%).
- Punción lumbar en 2 pacientes, en un caso se realizó por cefalea y signos meníngeos y aumento de PCR a 130 mg/l y en otro por aumento importante de PCT de 88 ng/ml comprobada en dos ocasiones, sin presentar otro foco evidente para el cuadro febril, salvo la infección por adenovirus.

### d. Antibioterapia en pacientes con adenovirus positivo

El 34,8% de los pacientes con adenovirus estaban tomando antibiótico en el momento de consultar en urgencias, sin encontrar diferencias con respecto a los pacientes en los que el adenovirus fue negativo.

Recibieron antibiótico al alta desde urgencias 31 pacientes (34%), en 16 casos se retiró el antibiótico pautado previamente por su pediatra. Los motivos para establecer la pauta antibiótica fueron:

- En 15 casos se mantuvo la pauta que había iniciado su pediatra (3 de estos casos presentaban una otitis, uno de ellos supurada).
- En 8 por hallazgos radiológicos.
- En 6 por aumento de reactantes en la analítica.
- En 1 caso por otitis.
- En 1 caso por sospecha de infección de orina no confirmada posteriormente.

## Resultados

### e. Evolución

Ingresaron desde urgencias 14 pacientes (15,2%):

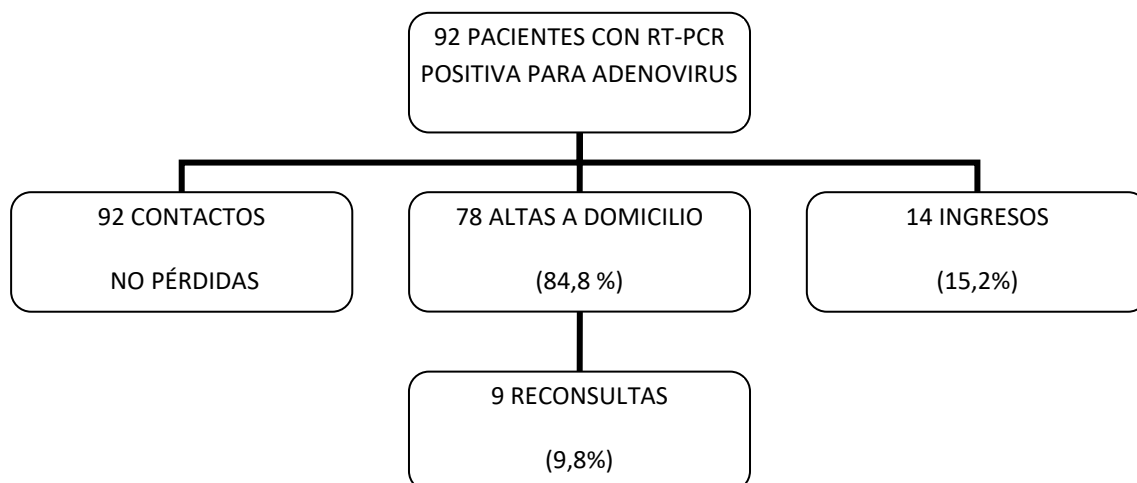
- Cuatro por dificultad respiratoria.
- Dos por sospecha de enfermedad de Kawasaki.
- Tres por aumento en la analítica de reactantes sin foco infeccioso claro.
- Dos por decaimiento y rechazo de tomas.
- Un paciente por cefalea y signos meníngeos al que se le realizó una punción lumbar.
- Un paciente por vómito hemático en contexto de una infección faríngea.
- Un paciente que empeoró clínicamente durante su estancia en urgencias e ingresó con antibiótico y que posteriormente presentó en el hemocultivo crecimiento de *Streptococcus pyogenes*.

Reconsultaron 9 pacientes (9,8%):

- Ocho de ellos por persistencia de la fiebre (en un caso además asociaba exantema).
- Un caso por conjuntivitis membranosa.

De las reconsultas 2 se realizaron en otros centros. Ninguna de las 9 reconsultas ingresó (figura 11).

Figura 11. Evolución de pacientes con infección confirmada por adenovirus mediante RT-PCR





No hubo diferencias significativas entre los pacientes con adenovirus positivo y el resto de pacientes del grupo en cuanto al número de ingresos, toma de antibióticos antes de la consulta en urgencias y después, alteraciones en la radiografía, reconsultas, y número de pruebas complementarias realizadas.

#### **f. Diagnósticos finales**

A todos los pacientes del estudio se les realizó seguimiento después de la consulta en urgencias. A los que fueron dados de alta directamente desde urgencias se les llamó telefónicamente una semana tras su visita. Aquellos que fueron ingresados se siguieron durante el ingreso y en los casos en los que fue preciso, se contactó posteriormente también mediante teléfono. Se les preguntaba acerca del tiempo de duración de la fiebre, necesidad de reconsultar en nuestro centro o en otro, necesidad de antibiótico tras la visita a urgencias o si había cambiado el diagnóstico tras consultar en otro centro.

Los diagnósticos clínicos finales tras el seguimiento, de los pacientes con RT-PCR positiva para adenovirus (n=92) fueron:

- En 56 pacientes viriasis.
- En 9 pacientes faringoamigdalitis viral.
- En 3 pacientes fiebre faringoconjuntival.
- En 5 pacientes fiebre sin foco.
- En 3 pacientes otitis media.
- En 13 pacientes neumonía.
- En 2 pacientes enfermedad de kawasaki.
- En 1 paciente bacteriemia por *Streptococcus pyogenes*.

### **III. RESULTADOS DE LA CONCORDANCIA DE LAS PRUEBAS PARA EL DE DIAGNÓSTICO DE ADENOVIRUS**

#### **a. Validez del test rápido de inmunocromatografía frente al cultivo viral**

Se comparó el test rápido de inmunocromatografía de adenovirus (test rápido ICT) frente al cultivo viral, obteniendo una concordancia en 131 pacientes de los 206 (40 positivos y 91 negativos), 10 pacientes fueron positivos únicamente en el cultivo y 65 pacientes fueron positivos únicamente en el test rápido ICT (tabla 10).

Considerando el cultivo como prueba de referencia frente al test rápido ICT, se obtuvo una sensibilidad 80%, especificidad 58%, falsos positivos 20%, falsos negativos 41,6%, con un valor predictivo positivo del 38% y un valor predictivo negativo del 90%.

Realizando el test McNemar- $X^2$  entre los dos test se encontró una  $p < 0,0001$ , lo que sugiere que existe una diferencia significativa extrema en los resultados de estos dos métodos. El índice Kappa de consistencia entre los dos estudios mostró una  $K = 0,290$  ( $p < 0,001$ ) sugiriendo que el test de ICT tuvo una concordancia con el cultivo “débil”.

Tabla 10. Comparación entre resultados de test rápido ICT y cultivo viral.

CULTIVO	TEST RÁPIDO ICT		TOTAL
	POSITIVO	NEGATIVO	
POSITIVO	40	10	50
NEGATIVO	65	91	156
TOTAL	105	101	206

#### **b. Validez del cultivo viral frente a la RT-PCR**

Comparando el cultivo viral frente a la RT-PCR se encontró concordancia en 164 pacientes (50 positivos y 114 negativos) y discordancia en 42 pacientes en los que la RT-PCR fue positiva y el cultivo negativo (tabla 11).

Considerando como referencia la RT-PCR, se encontró que el cultivo presenta una sensibilidad del 54%, especificidad del 100%, falsos negativos de 45,6%, falsos positivos de 0%, valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 73%.

Realizando el test McNemar- $X^2$  entre los dos test se encontró una  $p < 0,001$ , lo que sugiere que existe una diferencia significativa extrema en los resultados de estos dos métodos. El test Kappa de consistencia entre los dos estudios mostró una  $K = 0,569$  ( $p < 0,001$ ) sugiriendo que el cultivo viral tuvo una concordancia con el RT-PCR “moderada”.

Tabla 11. Comparación entre resultados de cultivo viral y RT-PCR para adenovirus

RT-PCR	CULTIVO VIRAL		TOTAL
	POSITIVO	NEGATIVO	
POSITIVA	50	42	92
NEGATIVA	0	114	114
TOTAL	50	166	206

### c. Validez del test rápido de inmunocromatografía frente a la RT-PCR

Comparando los resultados del test rápido ICT frente a la RT-PCR, se encontró concordancia en 155 pacientes (73 positivos y 82 negativos), en 19 pacientes el test rápido fue negativo y la RT-PCR positiva y en 32 pacientes el test rápido fue positivo y la RT-PCR negativa (tabla 12).

Considerando como referencia la RT-PCR se encontró que el test rápido presenta una sensibilidad del 79,3%, especificidad del 71,9%, falsos positivos de 28%, falsos negativos de 20,6%, valor predictivo positivo de 69,5% y valor predictivo negativo de 81,1%.

Mediante el test de Mc-Nemar  $X^2$  se obtuvo una  $p = 0,1056$  lo que sugiere que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos métodos. El análisis kappa para ver la consistencia mostró un valor de K de 0,506 ( $p = 0,001$ ), lo que sugiere una moderada

## Resultados

consistencia del test rápido ICT frente a la RT-PCR en identificar la enfermedad por adenovirus.

Tabla 12. Comparación entre el resultado de la RT-PCR y el test rápido ICT para adenovirus

RT-PCR	TEST RÁPIDO ICT		TOTAL
	POSITIVO	NEGATIVO	
POSITIVA	73	19	92
NEGATIVA	32	82	114
TOTAL	105	101	206

### d. Integración de los resultados de los 3 métodos de diagnóstico de adenovirus: test rápido ICT, cultivo viral y RT-PCR

De los 206 pacientes el test resultó positivo en 101 pacientes y negativo en 105. En la tabla 13 se recogen los resultados del test rápido ICT, el cultivo viral y la RT-PCR y en la tabla 14 los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del test rápido ICT frente al cultivo viral y la RT-PCR.

Tabla 13. Resultados del test rápido de ICT, el cultivo viral y la RT-PCR

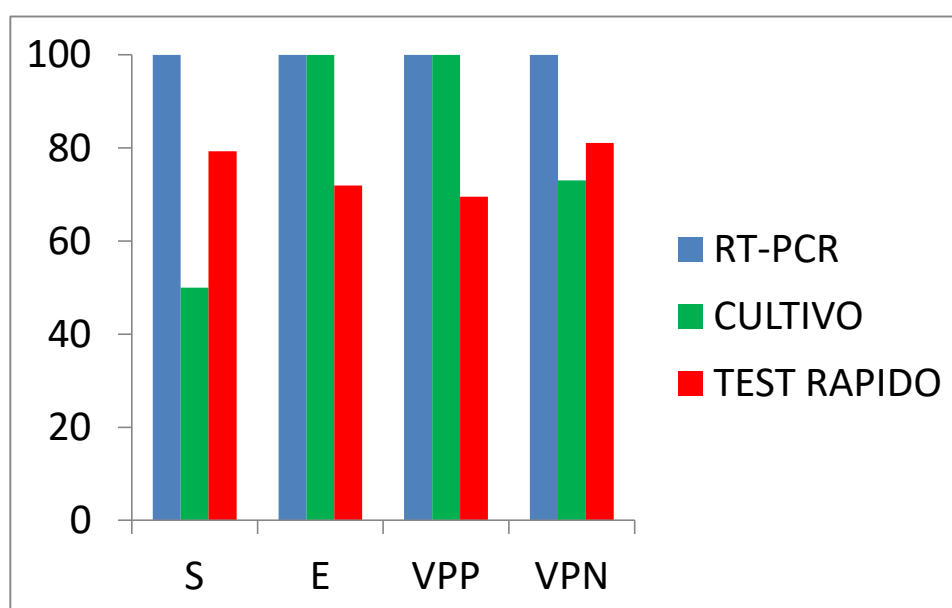
	TEST RÁPIDO ICT	CULTIVO VIRAL	RT-PCR
POSITIVO	101 (49%)	50 (25%)	92 (44,6%)
NEGATIVO	105 (51%)	156 (75%)	114(55,4%)
TOTAL	206	206	206

Tabla 14. Resultados del test rápido ICT frente al cultivo y RT-PCR. VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo

PRUEBA	TEST RÁPIDO ICT			
	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
CULTIVO (n=206)	80%	58%	38%	90%
RT-PCR (n=206)	79,3%	71,9%	69,5%	81,1%

En la figura 12 se recogen de forma gráfica las características de cada prueba comparada con la RT-PCR, que se ha considerado el gold estándar. Se objetiva que, si bien el cultivo tiene una especificidad perfecta (100%), la sensibilidad del mismo para detectar estos casos es muy baja comparada con la RT-PCR. La sensibilidad mejora con el test rápido ICT (80%), pero el problema de esta prueba frente a la RT-PCR son los falsos positivos (28%) y la baja especificidad (71,9%), con el riesgo clínico que esto conlleva.

Figura 12. Se observa en el gráfico las características de cada una de las pruebas para la determinación de la infección por adenovirus. S=sensibilidad, E=especificidad, VPP= valor predictivo positivo, VPN= valor predictivo negativo



**e. Curvas ROC. Modificación de las características del test según criterios clínicos**

A continuación, se establecieron diferentes modelos de regresión logística binaria teniendo en cuenta las características clínicas de los pacientes, con objeto de valorar si añadiendo datos clínicos como la edad del paciente o los síntomas se podía mejorar el rendimiento clínico del test rápido ICT para adenovirus.

Así, en un primer paso se establecieron distintos modelos para valorar las características clínicas que podrían resultar diferenciadoras para la infección por adenovirus en los distintos pacientes. Se encontró que entre los signos y síntomas clínicos, los que se mostraban predictores significativos independientes para la infección de adenovirus o próximos a la significación fueron: la presencia de exudado, tos, vómitos y la edad. No resultaron significativos otros síntomas como la presencia de diarrea, conjuntivitis o dificultad respiratoria. También se estudió el tiempo de evolución, sin encontrar que hubiera diferencias (tabla 15).

Tabla 15. Modelo de regresión logística que muestra predictores independientes para tener una infección por adenovirus

	B	Significativo	OR	IC del 95% de OR
<b>Test rápido positivo</b>	2,551	0,000	12,820	6,169-26,641
<b>Edad</b>	-0,013	0,014	0,987	0,976-0,997
Diarrea	-0,180	0,733	0,835	0,297-2,350
<b>Vómitos</b>	0,593	0,127	1,810	0,845-3,879
Conjuntivitis	-0,277	0,494	0,758	0,343-1,676
<b>Exudado</b>	0,805	0,042	2,236	1,028-4,862
<b>Tos</b>	0,957	0,044	2,604	1,025-6,615
Dificultad respiratoria	0,069	0,922	1,071	0,270-4,249
Tiempo de evolución	-0,085	0,213	0,919	0,804-1,050

Ante estos resultados, se decidió establecer diferentes curvas ROC para valorar la rentabilidad del test, sin tener en cuenta otros datos clínicos, y posteriormente teniendo en cuenta los datos clínicos referidos.

En los modelos 1 y 2 se muestran las distintas curvas ROC. Se observa como mejora el rendimiento clínico del test teniendo en cuenta además de la positividad del test la presencia de tos o síntomas respiratorios, el exudado amigdalario y la edad cuantitativa (en niños más pequeños mejora la rentabilidad de la prueba diagnóstica).

## Resultados

### e.1.MODELO 1

#### Curva ROC teniendo en cuenta el resultado del test rápido ICT positivo para adenovirus

En este modelo el área bajo la curva fue de 0,756 (se considera un test bueno con valores entre 0,75 y 0,9), con  $p < 0,001$ , IC95%=0,689-0,824 (figura 13 y tabla 16).

Figura 13. Curva ROC para resultado positivo de test rápido ICT adenovirus

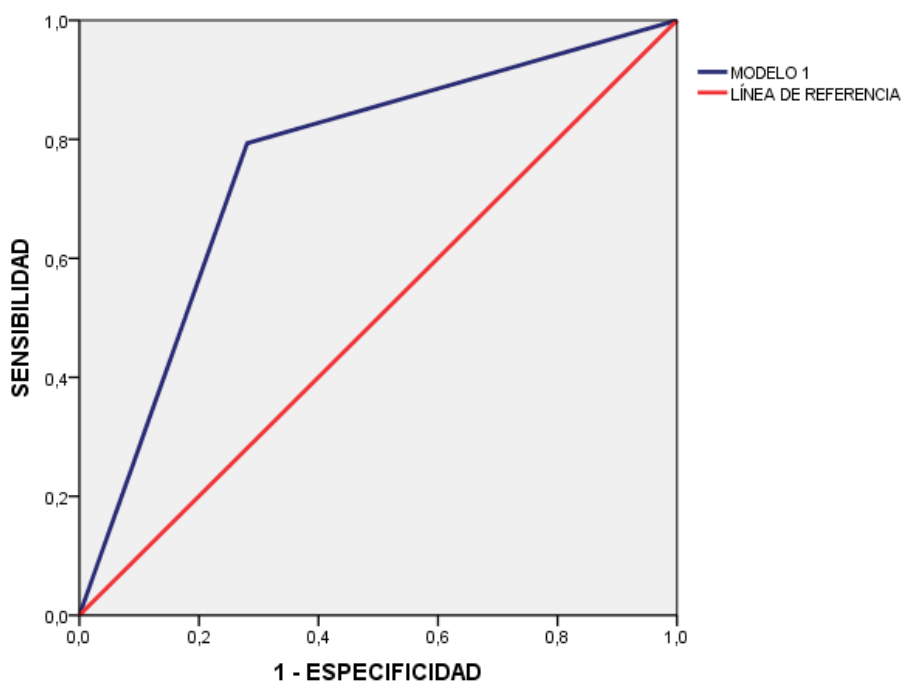


Tabla 16. Datos estadísticos para cálculo de probabilidad de infección por adenovirus si test rápido ICT positivo para adenovirus

	B	SIGNIFICACIÓN	OR	IC95%
TEST RÁPIDO ADENOVIRUS POSITIVO	2,287	0,000	9,845	5,143-18,848
CONSTANTE	-1,462	0,000	0,232	

La probabilidad de infección por adenovirus se puede despejar de la siguiente ecuación:

$$1/1+e^{-Z}$$

Donde  $Z = -1,462 + 2,287$  (si el test rápido de adenovirus es positivo).



## e.2.MODELO 2

**Curva ROC teniendo en cuenta el resultado del test rápido ICT positivo, la presencia de exudado, tos y edad cuantitativa**

En este modelo el área bajo la curva es de 0,817 con  $p < 0,001$ , IC 95%:0,758-0,875 (figura 14 y tabla 17).

Figura 14. Curva ROC para resultado positivo de test rápido ICT adenovirus, presencia de exudado, tos y edad cuantitativa

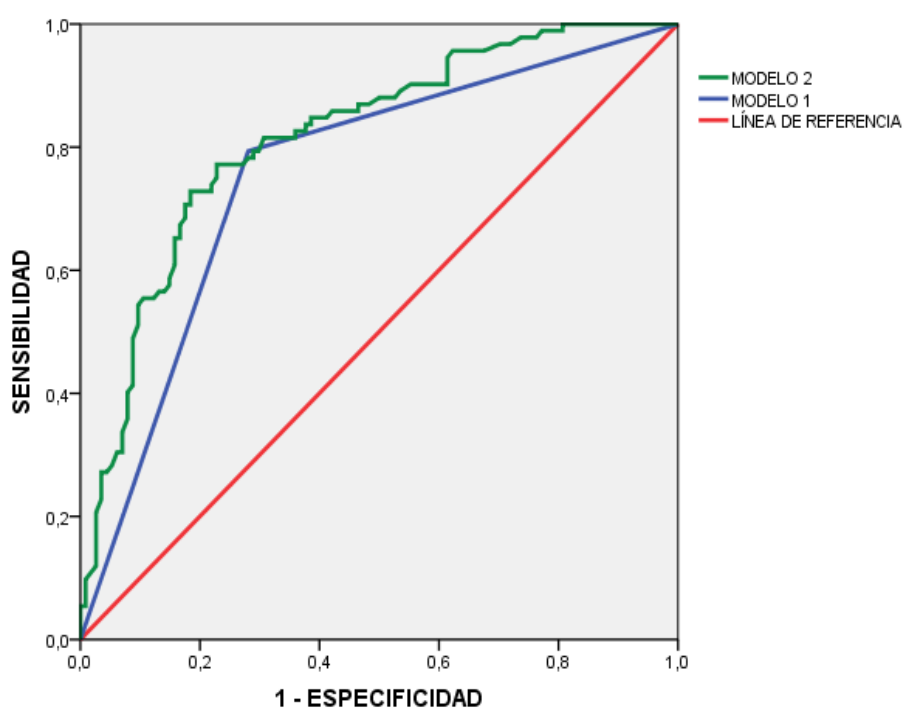


Tabla 17. Datos estadísticos para cálculo de de probabilidad de infección por adenovirus si test rápido ICT positivo, presencia de exudado, tos y edad cuantitativa

	B	SIGNIFICACIÓN	OR	IC 95% DE OR
TEST RÁPIDO ADENOVIRUS	2,424	0,000	11,288	5,667-22,488
EDAD	-0,11	0,028	0,989	0,979-0,999
PRESENCIA DE EXUDADO FARÍNGEO	0,815	0,037	2,260	1,052-4,855
PRESENCIA DE TOS	0,887	0,052	2,428	0,993-5,935
CONSTANTE	-2,056	0,000	0,128	

La probabilidad de infección por adenovirus se puede despejar de la siguiente ecuación:

$$1/1+e^{-Z}$$

Donde  $Z = -2,056 + 2,424$  (si el test de rápido adenovirus es positivo) -  $(0,11 \times \text{edad en meses}) + 0,815$  (si presencia de vómitos) +  $0,815$  (si presencia de exudado) +  $0,887$  (si presencia de tos).

Como se muestra, el modelo 2, que combina la positividad del test rápido con la presencia de tos, exudado amigdalar, y menor edad, mejora el rendimiento de la prueba con un área bajo la curva de 0,817 (tabla 18).

Tabla 18. Área bajo la curva de modelo 1 y 2

MODELO	ÁREA BAJO LA CURVA	IC DEL 95%		SIGNIFICACIÓN
MODELO 1: TEST RÁPIDO ICT	0,756	0,689	0,824	,000
MODELO 2: TEST RÁPIDO ICT EDAD CUANTITATIVA EXUDADO TOS	0,817	0,758	0,875	,000

### f. Falsos positivos del test rápido de inmunocromatografía de adenovirus

Un total de 32 pacientes fueron falsos positivos del test rápido ICT frente a la RT-PCR, es decir, en el test rápido se encontró un resultado positivo que posteriormente no se confirmó en la prueba molecular (tabla 19). Dentro de los falsos positivos los virus más frecuentemente detectados posteriormente por RT-PCR fueron el bocavirus en 11 casos, y el influenza en 10 casos (4 serotipo 1, 5 serotipo B, 1 serotipo C).

Tabla 19. Pacientes que tuvieron un resultado falso positivo para adenovirus en el test rápido ICT

NÚMERO DE PACIENTES	ASLAMIENTO RT-PCR	DIAGNÓSTICOS FINALES
3	Bocavirus	Amigdalitis (además serología IgM positiva para virus Epstein Barr) Enfermedad de Kawasaki Bronconeumonía
3	Influenza B	3 viriasis
2	Rhinovirus	Otitis Amigdalitis
1	Influenza A	Viriasis
1	Enterovirus	Viriasis
2	Bocavirus + Metapneumovirus	Infección vías respiratorias Otitis media supurada
2	Bocavirus + Influenza A	Bronconeumonía Viriasis
1	Bocavirus + Influenza B	Broconeumonía
1	Bocavirus + Influenza C	Infección vías respiratorias
1	Influenza B+ Enterovirus	Otitis media
1	Influenza A + Enterovirus	Infección vías respiratorias
1	Bocavirus + VRSA + VRSB	Infección vías respiratorias
1	Bocavirus + Enterovirus + VRSA + Parainfluenza 3	Viriasis
12	Ninguno	11 viriasis 1 Kawasaki

#### **IV.COMPORTAMIENTO DE LOS REACTANTES DE FASE AGUDA EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR ADENOVIRUS**

Se encontró que los pacientes con infección por adenovirus presentaron niveles de leucocitos, neutrófilos y PCR significativamente más altos que el resto de pacientes en los que no se detectó este virus con  $p=0,016$ ,  $0,008$  y  $0,023$  respectivamente. No se hallaron estas diferencias en los niveles de PCT ( $p=0,491$ ) (tabla 20).

Tabla 20. Comparación de RFA en pacientes con adenovirus positivo y negativo

REACTANTES	ADENOVIRUS EN RT-PCR	MEDIA y DS	SIGNIFICACIÓN
Leucocitos/mcl	Adenovirus positivo (n=75)	14.172,00 (DS 6.272,02)	$p=0,016$
	Adenovirus negativo (n=94)	11.908,40 (DS 5.688,55)	
Neutrófilos/mcl	Adenovirus positivo(n=75)	8.460,53 (DS 4.789,95)	$p=0,008$
	Adenovirus negativo(n=94)	6.780,43 (DS 4.450,81)	
PCR (mg/l)	Adenovirus positivo (n=76)	61,61 (DS 55,12)	$p=0,023$
	Adenovirus negativo (n=90)	51,30 (DS 58,63)	
PCT (ng/ml)	Adenovirus positivo (n=35)	3,45 (DS 14,77)	$p=0,491$
	Adenovirus negativo (n=41)	1,29 (DS 2,45)	

No se encontraron diferencias significativas para los niveles de reactantes de fase aguda en pacientes con infección por adenovirus sin infiltrado en la radiografía frente a aquellos que sí lo presentaron (tabla 21).

Tabla 21. Comparación de los valores de RFA en paciente con adenovirus positivo mediante RT-PCR según presentaran alteración o no en radiografía de tórax

	ALTERACIONES EN LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	N	MEDIA Y DS	SIGNIFICACIÓN
<b>Leucocitos</b>	<b>SI</b>	12	15.458,33 (DS 7.543,86)	0,626
	<b>NO</b>	27	14.214,81 (DS 6.515,41)	
<b>Neutrófilos totales</b>	<b>SI</b>	12	9.608 (DS 6.226,97)	0,645
	<b>NO</b>	27	8.783,70 (DS 4.575,90)	
<b>PCR (mg/l)</b>	<b>SI</b>	12	101,16 (DS 88,57)	0,246
	<b>NO</b>	27	74,28 (DS 53,26)	
<b>PCT (ng/ml)</b>	<b>SI</b>	7	13,24 (DS 32,98)	0,326
	<b>NO</b>	9	2,13 (DS 2,15)	

#### a. Valores de proteína C reactiva en pacientes con adenovirus positivo

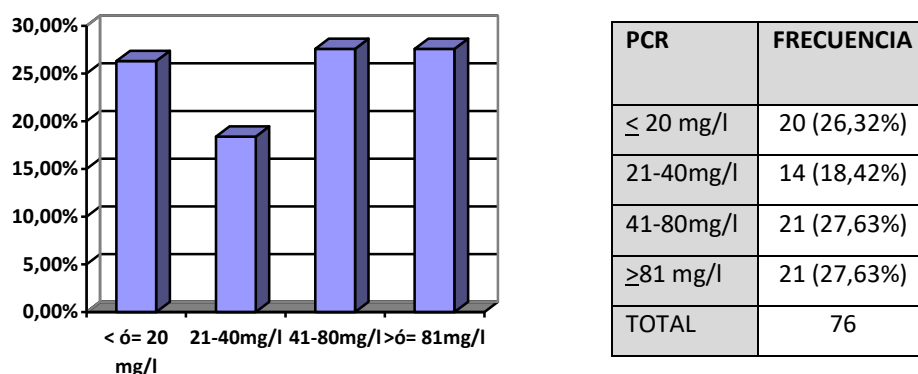
En nuestro estudio se realizó determinación de proteína C reactiva (PCR) en 76 de los 92 pacientes en los que se confirmó la infección por adenovirus mediante RT-PCR.

La media de los valores fue de 61,61 mg/l (DS 55,1 con un rango de 4 a 259 mg/l).

Estratificando los valores de PCR en los siguientes intervalos: menor o igual a 20 mg/l, 21-40 mg/l, 41-80 mg/l y mayor o igual a 81 mg/l se encontró la distribución indicada en la figura 15.

## Resultados

Figura 15. Distribución de los valores de PCR en pacientes con adenovirus positivo



Uno de cada 4 pacientes con adenovirus tuvo una PCR mayor de 80 mg/l (27,6%) y hasta el 55,2% tuvo una PCR mayor de 40 mg/l.

Comparando los valores por intervalos de PCR entre los pacientes con adenovirus positivo y negativo se encontraron valores más altos de PCR en el grupo en el que fue positivo frente al resto de pacientes, siendo las diferencias significativas, fundamentalmente debido al grupo con PCR entre 41-80 mg/l (tabla 22).

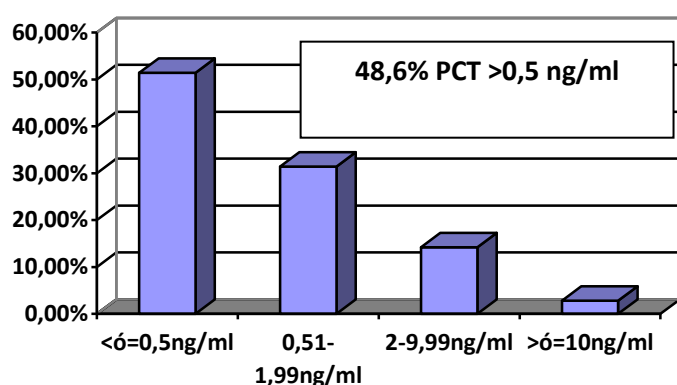
Tabla 22. Diferencias por intervalos de PCR entre pacientes adenovirus positivo y negativo

	ADENOVIRUS POSITIVO	ADENOVIRUS NEGATIVO	SIGNIFICACIÓN
PCR < 20mg/l	20(35,1%)	37 (64,9%)	0,029
PCR 21-40 mg/l	15 (41,7%)	21(58,3%)	
PCR 41-80mg/l	20(71,4%)	8(28,6%)	
PCR ≥ 81mg/l	21(46,7%)	24(53,3%)	
TOTAL	76	90	

### b. Valores de la procalcitonina en pacientes con adenovirus positivo

Se realizó PCT en 35 de los 92 pacientes con adenovirus positivo, con una media de 0,64 ng/ml (DS 0,967). Estableciendo intervalos en menor o igual a 0,5 ng/ml, de 0,51 a 1,99 ng/ml, de 2 a 9,99 ng/ml y mayor o igual a 10 ng/ml, el 48,6% tuvo una PCT mayor de 0,5 ng/ml, que es el punto de corte de riesgo para la infección bacteriana grave (sepsis, bacteriemia, meningitis, neumonía, osteoartritis) (figura 16).

Figura 16. Distribución de los valores de PCT en pacientes con adenovirus positivo



PCT	FRECUENCIA
≤0,5 ng/ml	18 (51,4%)
0,51-1,99 ng/ml	11 (31,4%)
2-9,99 ng/ml	5 (14,3%)
≥10 ng/ml	1 (2,9%)
<b>TOTAL</b>	<b>35</b>

En este grupo no se encontraron tampoco diferencias significativas estratificando en intervalos los valores de PCT entre pacientes con adenovirus positivo y negativo (tabla 23).

Tabla 23. Comparación por intervalos de PCT entre pacientes adenovirus positivo y negativo

	ADENOVIRUS POSITIVO	ADENOVIRUS NEGATIVO	SIGNIFICACIÓN
PCT ≤ 0,5 ng/ml	18 (51,4%)	25 (61%)	P=0,674
PCT 0,51-1,99 ng/ml	11 (31,4%)	7 (17,1%)	
PCT 2- 9,99 ng/ml	5 (14,3%)	8 (19,5%)	
PCT > 10 ng/ml	1 (2,9%)	1 (2,4%)	
<b>TOTAL</b>	<b>35</b>	<b>41</b>	

En la tabla 24 se recogen los datos clínicos y diagnósticos finales de los pacientes con adenovirus que tuvieron una PCT mayor a 0,5 ng/ml.

## Resultados

Tabla 24. Pacientes con adenovirus positivo y PCT mayor a 0,5 ng/ml

DIAGNÓSTICO EN URGENCIAS	EDAD MESES	DÍAS FIEBRE	RT-PCR	LT POR MCL	NT POR MCL	PCR (MG/L)	PCT (NG/ML)	RX TÓRAX	HOS
Fiebre sin foco	36	1	Adenov	19.100	14.900	77	0,9	NO	NO
Fiebre sin foco	6	2	Adenov	6.800	3.440	29	3,27	Normal	SI
Fiebre sin foco	42	1	Adenov Bocav Influ A	18.300	13.700	117	5,05	Normal	SI
Infección adenov	37	3	Adenov	13.600	9.040	62	0,9	NO	NO
Infección adenov	19	3	Adenov VRSA VRSA	24.200	14.000	157	2,56	Normal	NO
Infección adenov	31	5	Adenov	9.200	4.770	162	5,8	Normal	NO
Infección adenov	19	5	Adenov	14.600	4.580	75	0,59	Normal	NO
Infección adenov	8	4	Adenov	14.900	6.110	43	0,7	Normal	NO
Infección adenov	28	5	Adenov	10.900	6.440	19	88	Normal	SI
Viriasis	64	4	Adenov	6.800	4.630	27	1,02	NO	NO
Viriasis	104	3	Adenov	9.700	7.120	18	0,56	NO	NO
Viriasis	20	2	Adenov	17.500	10.500	64	1,19	NO	NO
Faringoamigdalitis y otitis	34	3	Adenov	10.700	6.310	92	0,65	NO	NO
Neumonía	13	7	Adenov Enterov Rinov	10.600	2.970	14	0,76	Patolg	NO
Neumonía	34	4	Adenov	14.400	8.000	259	1,56	Patolg	NO
Neumonía	16	1	Adenov	19.300	12.400	58	2,56	Patolg	SI
Sospecha Kawasaki (confirmado en ingreso)	44	3	Adenov Influ A Bocav	18.000	12.300	60	0,96	NO	SI

Adenov: adenovirus, Enterov: enterovirus, Rinov: rinovirus, Bocav: bocavirus, Influa: Influenza A,, HOS: hospitalización, LT: leucocitos totales, NT: neutrófilos totales, RX: radiografía, Patolg: patológica



Destaca en esta serie el paciente de 28 meses con 5 días de fiebre con PCT de 88 ng/ml confirmada en 2 ocasiones y PCR de 19 mg/l, al que, debido a estos valores de PCT, se le realizó estudio completo de sepsis: cultivos de líquido cefalorraquídeo, hemocultivo, urocultivo y radiografía de tórax, siendo todos los exámenes complementarios normales.

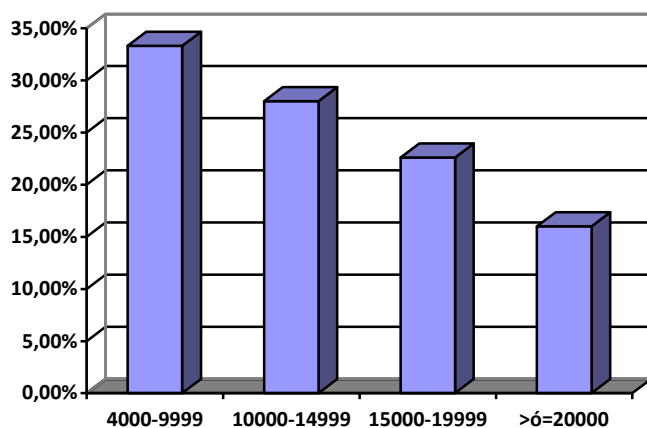
Hubo tres pacientes con neumonía en la radiografía, uno con otitis y otro con enfermedad de Kawasaki. En el resto de los pacientes no se objetivó ningún otro foco de infección, además del adenovirus, que justificara el aumento de la PCT.

### c. Valores de los leucocitos y neutrófilos en pacientes con adenovirus positivo

El hemograma con los valores de la serie blanca se realizó en 75 de los 92 pacientes con infección por adenovirus. La media de leucocitos fue de 14.172 (DS 6.272). La media de los neutrófilos fue de 8.349 (DS 4.855).

Estableciendo intervalos, se halló que el 38,7 % tuvo valores de leucocitos por encima de 15.000/mcl (figura 17).

Figura 17. Distribución por intervalos de los valores de leucocitos en pacientes con adenovirus positivo



LEUCOCITOS	FRECUENCIA
4.000-9.999/mm <sup>3</sup>	25 (33,3%)
10.000-14.999/mm <sup>3</sup>	21 (28%)
15.000-19.999/mm <sup>3</sup>	17 (22,7%)
≥20.000/mm <sup>3</sup>	12 (16%)
<b>TOTAL</b>	<b>75 (100%)</b>

No hubo diferencias por intervalos de leucocitos entre el grupo de pacientes con adenovirus positivo y negativo (tabla 25).

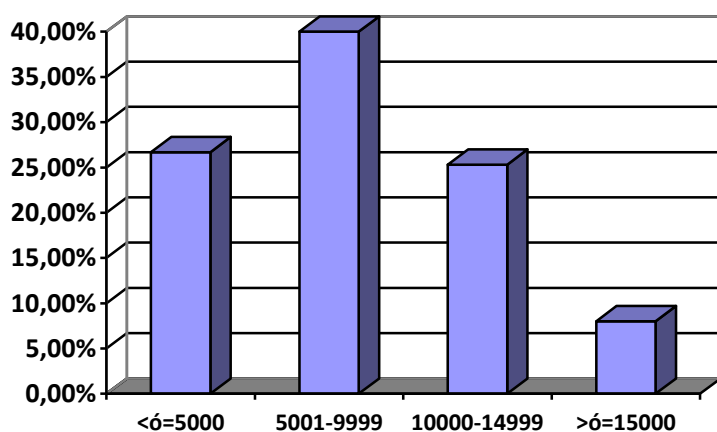
## Resultados

Tabla 25. Comparación por intervalos de leucocitos en pacientes adenovirus positivo y negativo

LEUCOCITOS/MM <sup>3</sup>	ADENOVIRUS POSITIVO	ADENOVIRUS NEGATIVO	SIGNIFICACIÓN
4.000-9.999	25(33,3%)	38(40,5%)	p=0,625
10.000- 14.999	21(28%)	31(33%)	
15.000-19.999	17(22,7%)	14(14,9%)	
≥20.000	12(16%)	11(16%)	
TOTAL	75	94	

Estableciendo intervalos según los valores de neutrófilos, el 33,3% tuvo cifras por encima de 10.000/mm<sup>3</sup> (figura 18).

Figura 18. Distribución por intervalos de los neutrófilos en pacientes con adenovirus positivo



NEUTRÓFILOS	FRECUENCIA
≤5.000/mm <sup>3</sup>	20 (26,7%)
5.001-9.999/mm <sup>3</sup>	30 (40%)
10.000-14.999/mm <sup>3</sup>	19 (25,3%)
≥15.000/mm <sup>3</sup>	6 (8%)
TOTAL	75 (100%)

No hubo diferencias por intervalos de neutrófilos entre el grupo de pacientes con adenovirus positivo y negativo (tabla 26).

Tabla 26. Comparación por intervalos de granulocitos en pacientes con adenovirus positivo y negativo

NEUTRÓFILOS/MM <sup>3</sup>	ADENOVIRUS POSITIVO	ADENOVIRUS NEGATIVO	SIGNIFICACIÓN
≤5.000	20(26,7%)	39(41,5%)	p=0,180
5.001-9.999	30(40%)	38(40,4%)	
10.000-14.999	19(25,3%)	11(11,7%)	
≥15.0000	6(8%)	6(6,4%)	
TOTAL	75	94	

**d. Antibioterapia y valores de reactantes en pacientes con adenovirus**

El 32,5% de los pacientes estaban tomando antibiótico cuando consultaron en urgencias. Mediante análisis de la varianza se compararon los valores de reactantes de fase aguda entre los pacientes que tomaron antibiótico previo a consultar a urgencias y los que no.

El hecho de tomar antibiótico previo a la consulta no modificó los valores ni de PCR ni de PCT, tanto en pacientes con adenovirus positivo como en aquellos con adenovirus negativo (tablas 27 y 28).

Tabla 27. Valores de PCR en función del aislamiento de adenovirus en RT-PCR y de la toma de antibiótico previo a la consulta en urgencias

ADENOVIRUS EN RT-PCR	ANTIBIÓTICO PREVIO	VALORES MEDIOS DE PCR (MG/L)	DIFERENCIA DE MEDIAS	IC 95% DIFERENCIA DE MEDIAS	SIGNIFICACIÓN
<b>NO</b>	NO (N=58)	49,013	-6,431	-31,371-18,510	0,611
	SI (N=32)	55,443			
<b>SI</b>	NO (N=47)	61,843	0,608	-26,136-27,353	0,964
	SI (N=29)	61,235			

Tabla 28. Valores de PCT en función del aislamiento de adenovirus en RT-PCR y de la toma de antibiótico previo a la consulta en urgencias

ADENOVIRUS EN RT-PCR	ANTIBIÓTICO PREVIO	VALORES MEDIOS DE PCT (NG/ML)	DIFERENCIA DE MEDIAS	IC 95% DIFERENCIA DE MEDIAS	SIGNIFICACIÓN
<b>NO</b>	NO (N=28)	1,471	0,581	-6,276-7,437	0,866
	SI (N=13)	0,891			
<b>SI</b>	NO (N=24)	4,576	3,593	-3,846-11,031	0,339
	SI (N=11)	0,984			

## Resultados

En cuanto a la leucocitosis y la neutrofilia, se hallaron cifras más elevadas en los pacientes con adenovirus que no estaban tomando antibiótico antes de acudir a urgencias, con diferencias significativas ( $p=0,030$  y  $p=0,044$  respectivamente) (tabla 29 y 30).

Tabla 29. Valores de leucocitos en función del aislamiento de adenovirus en RT-PCR y de la toma de antibiótico previo a la consulta en urgencias

ADENOVIRUS EN RT-PCR	ANTIBIÓTICO PREVIO	VALORES MEDIOS DE LEUCOCITOS	DIFERENCIA DE MEDIAS	IC 95% DIFERENCIA DE MEDIAS	SIGNIFICACIÓN
<b>NO</b>	NO (N=60)	11.560,00	-963,23	3.461,75-1.535,28	0,448
	SI (N=34)	12.523,23			
<b>SI</b>	NO (N=46)	15.354,44	3.057,80	297,94-5.817,65	0,030
	SI (N=29)	12.296,55			

Tabla 30. Valores de los neutrófilos en función del aislamiento de adenovirus en RT-PCR y de la toma de antibiótico previo a la consulta en urgencias

ADENOVIRUS EN RT-PCR	ANTIBIÓTICO PREVIO	VALORES MEDIOS DE NEUTRÓFILOS	DIFERENCIA DE MEDIAS	IC 95% DIFERENCIA DE MEDIAS	SIGNIFICACIÓN
<b>NO</b>	NO (N=60)	6.615,83	-445,05	-2392,94-1.482,84	0,644
	SI (N=34)	7.070,88			
<b>SI</b>	NO (N=46)	9.311,52	2.200,83	60,25-4.241,42	0,044
	SI (N=29)	7.110,69			

### e. Tiempo de evolución y reactantes en pacientes con adenovirus

No se hallaron diferencias en cuanto a los valores de los reactantes y el tiempo de evolución de la fiebre en los pacientes con adenovirus positivo, salvo en el caso de los neutrófilos que con el paso del tiempo tienden a disminuir ( $p=0,02$ ). Existe una correlación negativa entre el paso del tiempo y los niveles de leucocitos, neutrófilos y PCR y correlación positiva con la PCT que, sin embargo, no es significativa salvo, como se ha indicado, en el caso de los neutrófilos (tabla 31).

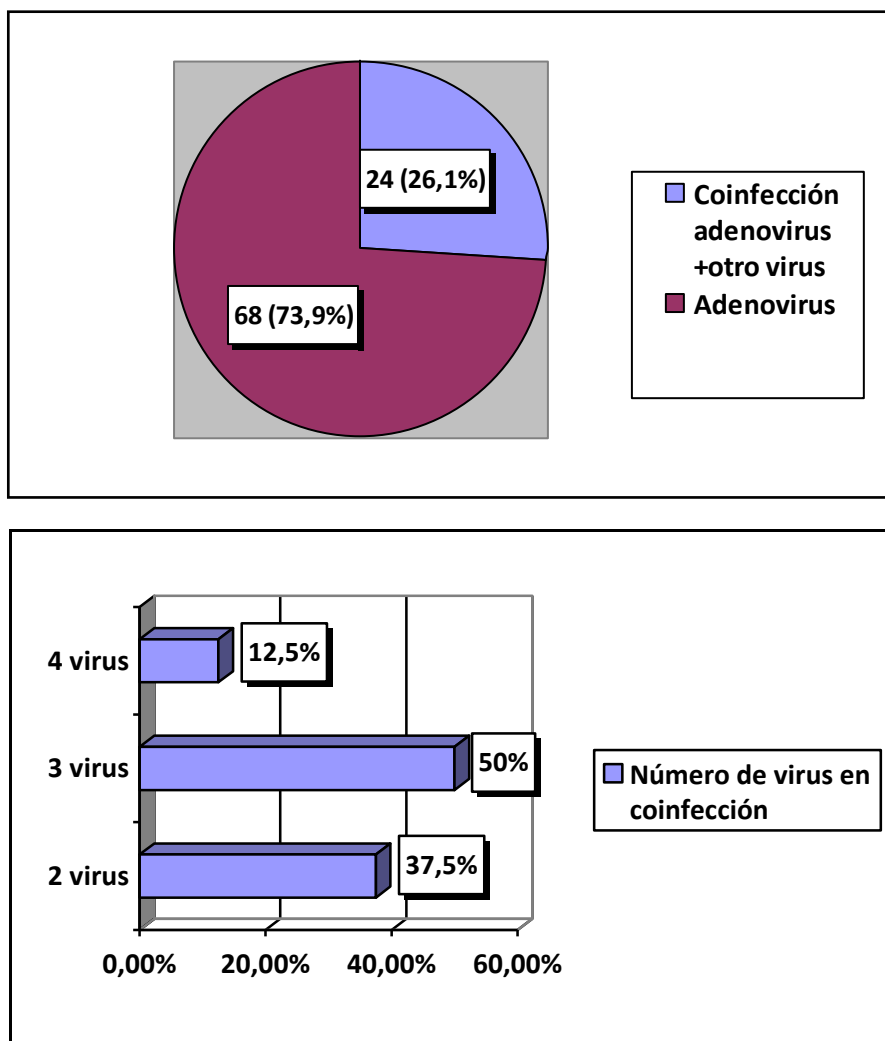
Tabla 31. Correlación ente el tiempo de evolución de la enfermedad y los valores de reactantes

		LEUCOCITOS	NEUTRÓFILOS	PCR	PCT
TIEMPO DE EVOLUCIÓN	Correlación de Pearson	-0,177	-0,269	-0,70	0,70
	Significación	0,128	<b>0,020</b>	0,545	0,686
	N	75	75	76	36

## V. COINFECCIONES VIRALES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR ADENOVIRUS

Se obtuvo una tasa de coinfección viral del 26 % (24 pacientes de los 92 en los que se aisló adenovirus presentaban otros virus). En 9 casos se trató de 2 virus, en 12 de 3 virus y en 3 de 4 virus (figura 19).

Figura 19. Coinfección del adenovirus y número de virus en coinfección



El virus aislado más frecuentemente en coinfección con el adenovirus fue el bocavirus (10 casos), seguido del influenza (9 casos), enterovirus (7 casos) y parainfluenza (6 casos). En la tabla 32 se resumen los aislamientos virales y las coinfecciones en todos los pacientes en los que se halló adenovirus mediante RT-PCR.

Tabla 32. Pacientes con adenovirus en coinfección con otros virus

	Adv	Infl	Metap	Enter	Boca	Parainfl	Rhinov	VRS	
1	+	+(A)							COINFECCIÓN CON 1 VIRUS (37,5%)
2	+	+(A)							
3	+	+(A)							
4	+				+				
4	+			+					
6	+		+						
7	+						+		
8	+							+(B)	
9	+					+(1)			
10	+	+(A)			+				COINFECCIÓN CON 2 VIRUS (50%)
11	+	+(A)			+				
12	+	+(A)			+				
13	+		+	+					
14	+		+	+					
15	+				+	+(2)			
16	+				+	+(3)			
17	+				+	+(1)			
18	+			+	+				
19	+							+(A y B)	
20	+	+(A)					+		
21	+			+			+		
22	+				+	+(3)		+(B)	COINFECCIÓN CON 3 VIRUS 3,2%(12,5%)
23	+	+(C)		+		+(3)			
24	+	+(A)		+	+				
TOTAL	24	9	3	7	10	6	3	3	

Adv: adenovirus, Infl: influenza, Metap: metapneumovirus, Enter: enterovirus, Boca: bocavirus,

Parainfl: parainfluenza, Rhinov: rinovirus, VRS: virus respiratorio sincitial

### a. Comportamiento de los reactantes de fase aguda en pacientes con coinfección viral (adenovirus junto a otros virus)

Se analizó el comportamiento de los RFA en pacientes con infección por adenovirus como único virus frente aquellos en los que se encontró el mismo en coinfección con otros virus, sin encontrar inicialmente diferencias significativas (tabla 33). Cuando se compararon ambos grupos estratificando los valores de reactantes en intervalos clínicamente relevantes, sí que se encontraron algunas diferencias significativas que se exponen a continuación.

Tabla 33. Comparación cuantitativa de valores de RFA en pacientes con adenovirus como único virus frente a adenovirus en coinfección con otros virus

RFA	GRUPOS	MEDIA	DIFERENCIA DE MEDIAS	IC 95% DIFERENCIA DE MEDIAS	SIGNIFICACIÓN
<b>Leucocitos</b>	Adenovirus (N=56)	13.925,0	-975,00	-3.831,69-1.881,69	p=0,5
	Coinfección (N=19)	14.900,0			
<b>Neutrófilos</b>	Adenovirus (N=57)	8.077,19	-1.088,07	-3.392,30-1.216,16	p=0,35
	Coinfección (N=19)	9.165,26			
<b>PCR (mg/l)</b>	Adenovirus (N=57)	60,76	-3,40	-30,79-23,99	p=0,80
	Coinfección (N=19)	64,16			
<b>PCT(ng/ml)</b>	Adenovirus (N=27)	4,09	2,93	-3,79-9,67	p=0,38
	Coinfección (N=9)	1,15			

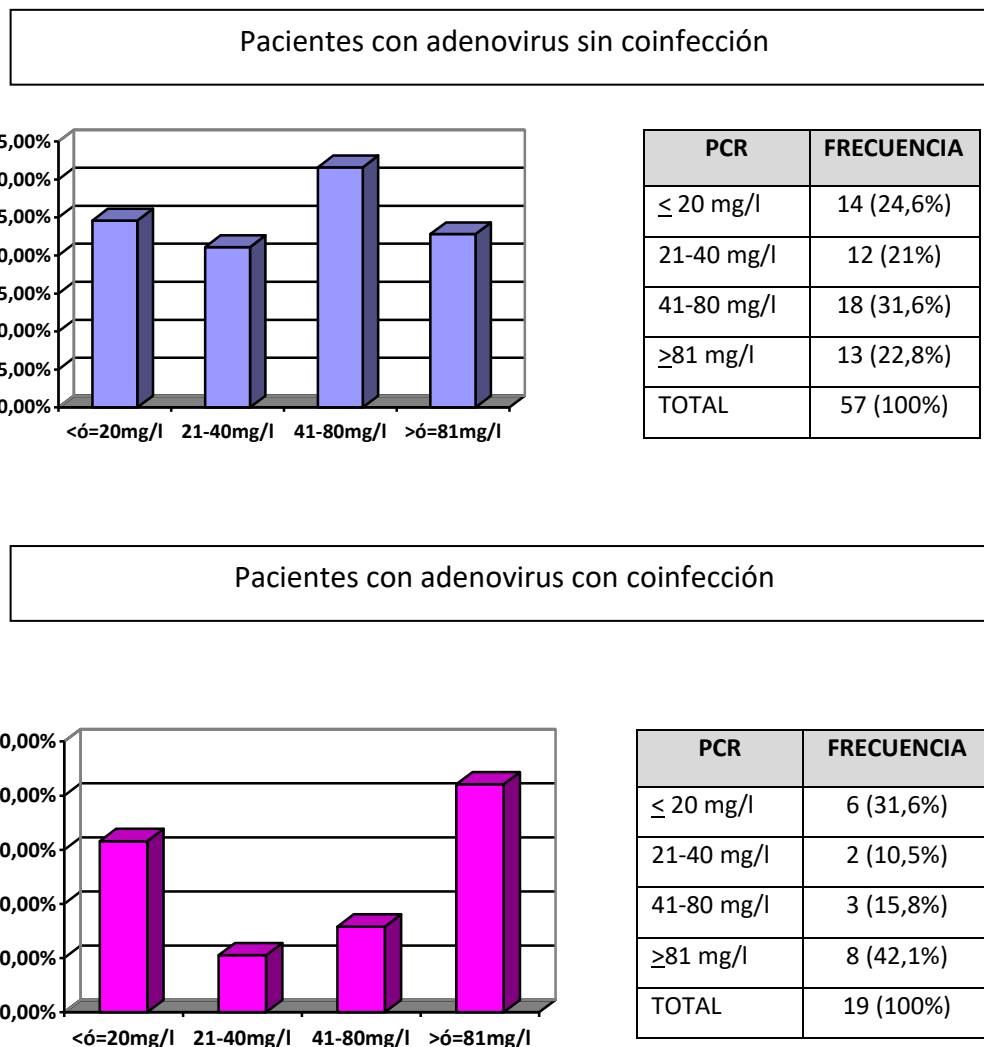
#### a.1. Comportamiento de la proteína C reactiva en pacientes con coinfección por adenovirus

Se establecieron dos grupos según estuviera presente el adenovirus en coinfección o no y ambos se estratificaron en intervalos en función de los valores de PCR (figura 19), objetivando que ambos grupos continuaban presentando un porcentaje importante de casos con PCR por encima de 40 mg/l (54,4% en el grupo de pacientes sin coinfección y 57,9% en el grupo de pacientes con coinfección). Llama la atención en el grupo de pacientes con



coinfección que hasta el 42,1% de los pacientes tuvo valores de PCR por encima de 80 mg/l (figura 20).

Figura 20. Distribución de los valores de PCR en pacientes con adenovirus positivo sin coinfección (n=57) y los pacientes con coinfección (n=19)



A continuación, se establecieron 2 grupos de pacientes según los valores de PCR mayor a 40 mg/l y menor o igual a 40 mg/l, y mediante un modelo de regresión logística binaria, se analizó el efecto en los valores de la PCR de la presencia del adenovirus tanto aislado como en coinfección. Se encontró que los pacientes con infección por adenovirus sin o con coinfección con otros virus tienen un riesgo de 2,2 veces mayor de tener una PCR superior a 40 mg/l (OR=2,2; p=0,044; IC 95%:1,023-4,988), efecto que no se observa en otras infecciones virales respiratorias de nuestra muestra en las que no estaba presente el

## Resultados

adenovirus ( $p=0,899$ ; 95% IC: 0,398- 2,244), sin tener efecto en el aumento de PCR la presencia de coinfección (tabla 34).

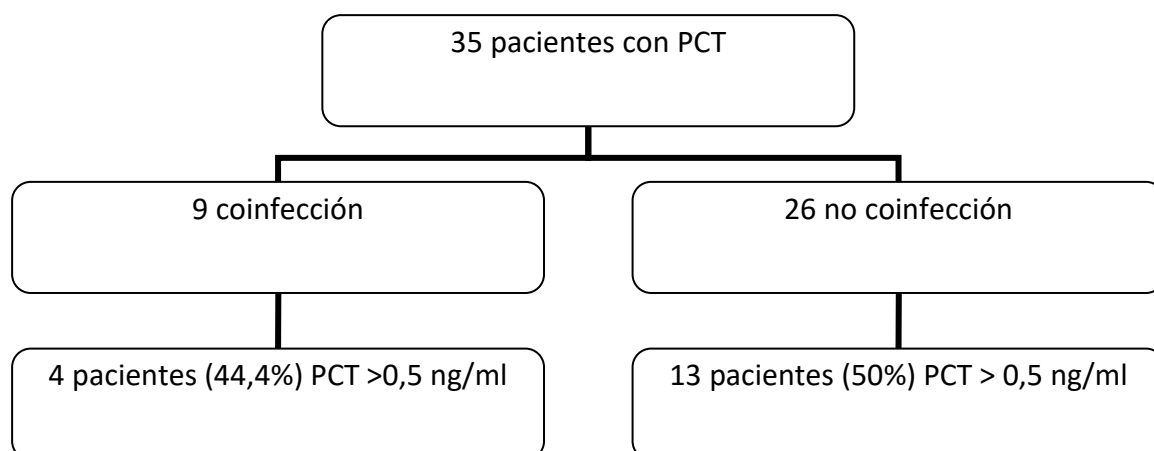
Tabla 34. Resultados del análisis de regresión logística binaria analizando el efecto de la infección por adenovirus en coinfección o sin ella para valores de PCR > 40 mg/l.

GRUPOS DE INFECCIÓN	RIESGO PCR MAYOR A 40 MG/L (ODDS RATIO)	IC 95%	p
Infección adenovirus sin coinfección	2,259	1,023-4,988	0,044
Infección otros virus sin adenovirus	0,945	0,398-2,244	0,899
Coinfección adenovirus y otros virus	1,136	0,292-4,429	0,854

### a.2. Comportamiento de la procalcitonina en pacientes con coinfección por adenovirus

De los 35 pacientes con adenovirus positivo a los que se realizó PCT, se encontró coinfección con otros virus en 9 pacientes. Comparando la PCT en pacientes con infección solo por adenovirus y aquellos que estaban coinfectados por otros virus no se encontraron diferencias significativas. La media de PCT de los 9 pacientes con coinfección fue de 1,15 ng/ml (DS 1,657) con 4 pacientes con niveles mayor a 0,5 ng/ml (0,76- 0,96-2,56- 5,05), mientras que la de los 26 pacientes con adenovirus aislado como único virus fue de 4,24 (DS 17,13), con 13 pacientes con niveles por encima de 0,5 ng/ml, con un rango muy amplio desde 0,56 a 88 ng/ml (figura 21).

Figura 21. Pacientes con adenovirus positivo a los que se realizó PCT, divididos según la presencia de coinfección



### a.3.Comportamiento de los leucocitos y neutrófilos en pacientes con coinfección por adenovirus

Se dividió a los pacientes según tuvieran o no coinfección viral y se establecieron intervalos según los valores de leucocitos y neutrófilos totales. Se encontró que los pacientes con coinfección presentaron con más frecuencia valores de leucocitos por encima de 15.000 con una  $p=0,040$ , sin embargo, no se hallaron estas diferencias con los neutrófilos totales (tabla 35 y 36).

Tabla 35. Distribución de los valores de leucocitos en pacientes con adenovirus en coinfección y sin ella

LEUCOCITOS/MM <sup>3</sup>	ADENOVIRUS SIN COINFECCIÓN	COINFECCIÓN CON ADENOVIRUS	SIGNIFICACIÓN
4.000-9.999	39,2% (n=22)	10,5% (n=2)	0,040
10.000-14.999	25% (n=14)	36,9% (n=7)	
15.000-19.999	17,9% (n=10)	42,1% (n=8)	
≥20.000	17,9% (n=10)	10,5% (n=2)	
TOTAL	100% (56)	100% (n=19)	

Tabla 36. Distribución de los valores de neutrófilos en pacientes con adenovirus en coinfección y sin ella

NEUTRÓFILOS TOTALES /MM <sup>3</sup>	ADENOVIRUS SIN COINFECCIÓN	COINFECCIÓN CON ADENOVIRUS	SIGNIFICACIÓN
≤ 5.000	33,9% (n=19)	21% (n=4)	0,265
5.001-9.999	37,5% (n=21)	31,6%(n=6)	
10.000-14.999	19,6% (n=11)	42,1% (n=8)	
≥15.000	9% (n=5)	5,3% (n=1)	
TOTAL	100% (n=56)	100%(n=19)	

A continuación, se establecieron dos grupos según los leucocitos fueran mayores o menores de 15.000/mcl y de la misma manera, con los neutrófilos totales mayor o menor a 10.000/mcl, y mediante un modelo de regresión logística binaria se halló que los pacientes con coinfección en la que estaba presente el adenovirus junto con otros virus, tenían un riesgo 5 veces mayor de tener leucocitosis por encima de 15.000 (OR 5,02; p=0,027, IC 95%: 1,2-20,970) y también en el caso de la neutrofilia por encima de 10.000 (OR 5,68; p=0,029, IC 95%:1,19-27,03) frente a los grupos de infección por otros virus o infección aislada por adenovirus (tabla 37 y 38).

Tabla 37. Resultados de análisis de regresión logística binaria analizando el efecto de la infección por adenovirus en coinfección o sin ella para valores de leucocitosis > 15.000/mcl.

GRUPOS DE INFECCIÓN	RIESGO PARA LEUCOCITOSIS MAYOR A 15.000/MCL ODDS RATIO	IC 95%	P
Infección adenovirus sin coinfección	0,997	0,446-2,230	0,994
Infección otros virus sin adenovirus	0,431	0,165-1,131	0,087
Coinfección adenovirus y otros virus	5,016	1,2-20,97	0,027

Tabla 38. Resultados de análisis de regresión logística binaria analizando el efecto de la infección por adenovirus en coinfección o sin ella para valores de granulocitos > 10.000/mcl.

GRUPOS DE INFECCIÓN	RIESGO PARA NEUTROFILIA MAYOR A 10.000/MCL ODDS RATIO	IC 95%	P
Infección adenovirus sin coinfección	1,236	0,518-2,946	0,633
Infección otros virus sin adenovirus	0,406	0,131-1,263	0,120
Coinfección adenovirus y otros virus	5,681	1,194-27,026	0,029

#### **b. Valoración de la evolución de la enfermedad en presencia de coinfección viral con adenovirus**

Se comparó si los pacientes que presentaban coinfección, tenían mayor afectación con respecto a aquellos que sólo tenían adenovirus. Para ello, se analizó la presencia de infiltrado en la radiografía, tasa de ingresos, si recibían antibiótico al alta, la temperatura

## Resultados

máxima, la reconsulta y el tiempo de evolución de la fiebre, sin encontrar diferencias clínicas ni estadísticamente significativas entre ambos grupos (tabla 39 y 40).

Tabla 39. Comparación entre pacientes con coinfección por adenovirus y sin ella

	GRUPOS	MEDIA	DIFERENCIA DE MEDIAS	IC 95% DE DIFERENCIA DE MEDIAS	SIGNIFICACIÓN
<b>Días totales de fiebre</b>	Adenovirus (n=68)	6,66	-0,055	-1,57-1,45	P=0,94
	Coinfección (n=24)	6,60			
<b>Tª máxima</b>	Adenovirus (n=68)	39,56	-0,169	-0,53-0,19	P=0,31
	Coinfección (n=24)	39,40			
<b>Tiempo de evolución al consultar</b>	Adenovirus (n=68)	4,16	0,213	-1,28-1,71	P=0,77
	Coinfección (n=24)	4,38			

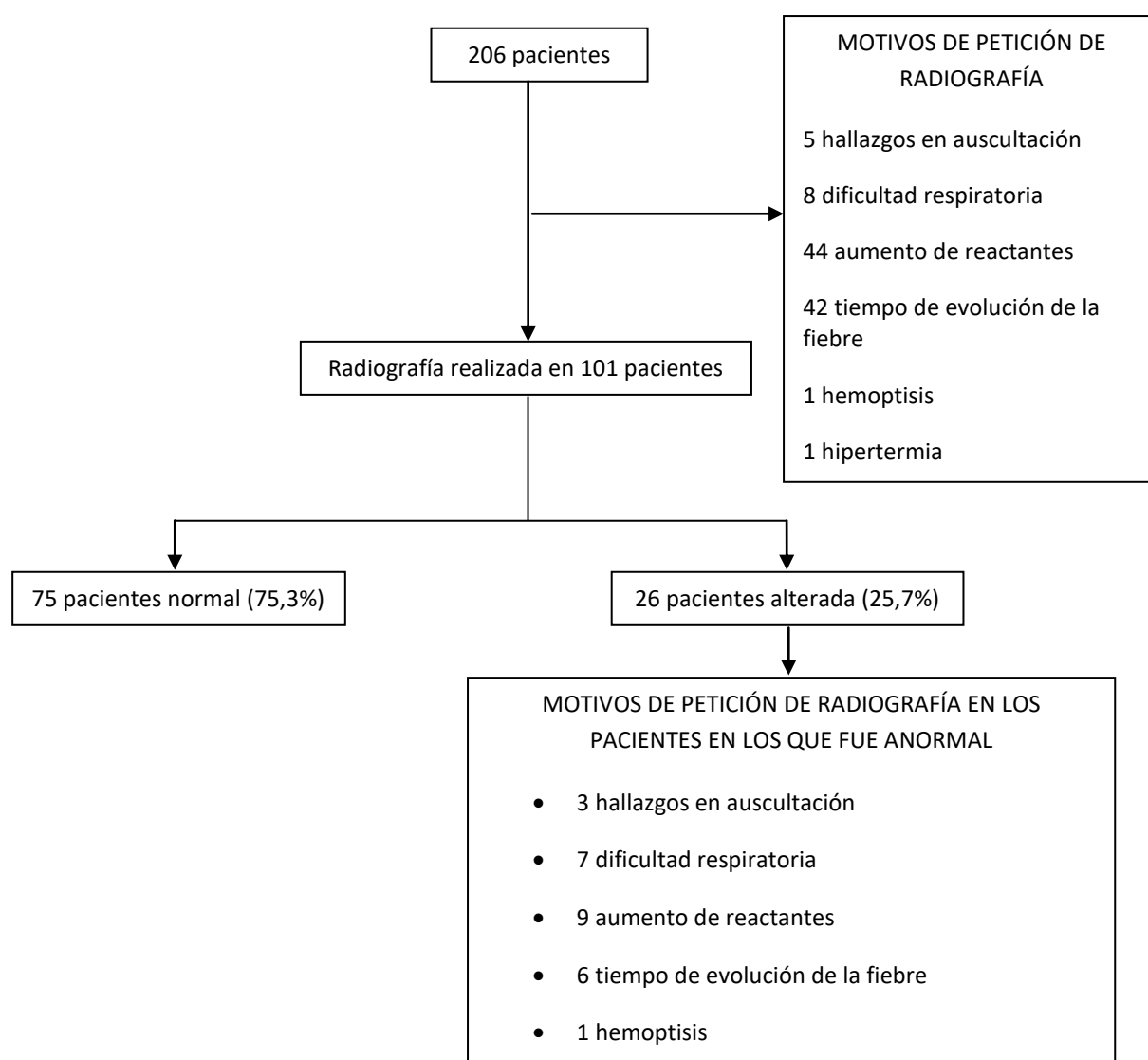
Tabla 40. Comparación entre pacientes con coinfección y sin ella

	COINFECCIÓN		SIGNIFICACIÓN
	SI	NO	
<b>Alteraciones radiografía</b>	SI	3	1,000
	NO	7	
<b>Ingreso</b>	SI	6	0,183
	NO	18	
<b>Reconsulta</b>	SI	2	0,206
	NO	22	
<b>Antibiótico al alta</b>	SI	7	0,626
	NO	17	

## VI. ANÁLISIS DE LAS NEUMONÍAS DE LA MUESTRA

De los 206 pacientes, se realizó radiografía en 101 pacientes (49%) y de estos 26 tuvieron la radiografía alterada con presencia de infiltrado alveolar (25,7%). Aparte de la fiebre, los motivos para solicitar la radiografía de tórax fueron: 5 casos por hallazgos en la auscultación, presentando alteraciones en 3 casos. El resto de peticiones se realizó por dificultad respiratoria en 8 casos (en 7 la radiografía fue patológica), aumento de reactantes en la analítica en 44 casos (en 9 la radiografía estuvo alterada), el tiempo de evolución de la fiebre en 42 casos (en 6 la radiografía estuvo alterada), 1 caso fue por hemoptisis con radiografía alterada y otro por fiebre de 42° C donde la radiografía fue normal (figura 22).

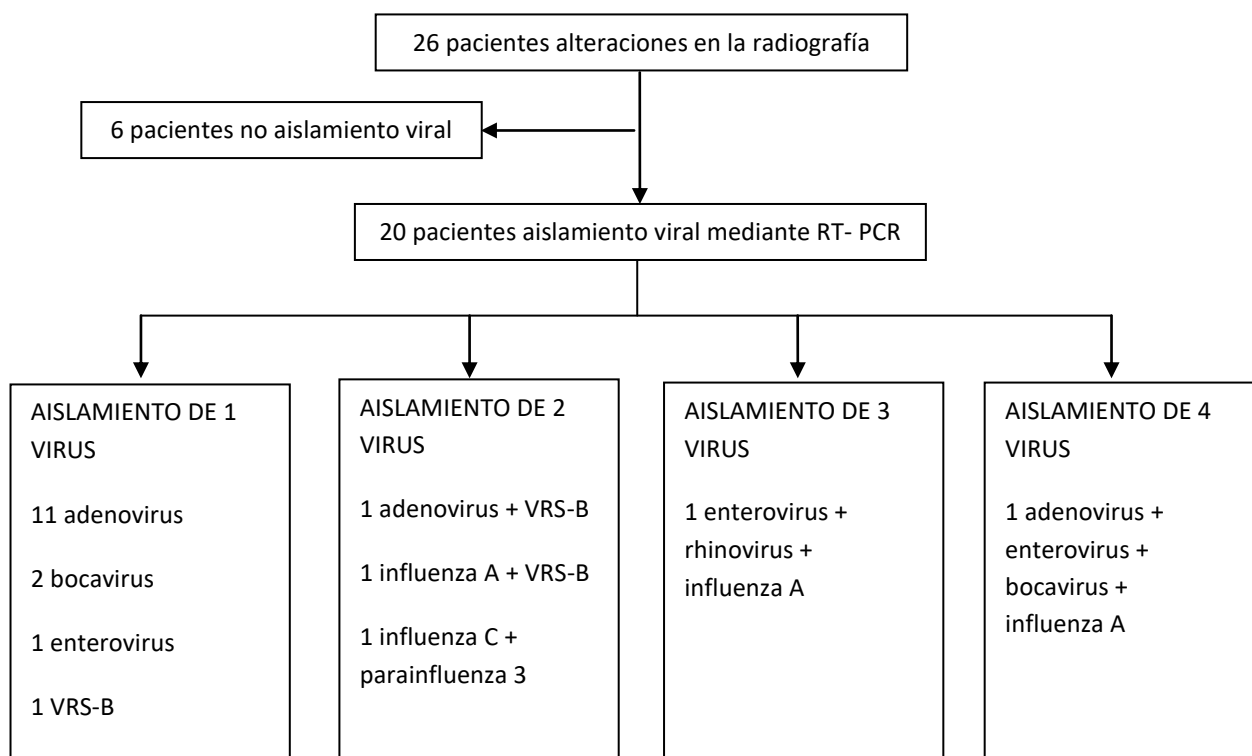
Figura 22. Diagrama donde se muestran radiografía alteradas y motivos de petición de las mismas



## Resultados

Entre los casos que tuvieron alteraciones en la radiografía en el 77% (20 casos) se aisló algún virus mediante RT-PCR, hallando coinfección en 5 casos (en 3 casos 2 virus, y en un caso 3 y 4 virus respectivamente). El virus aislado con más frecuencia fue el adenovirus en 13 casos, seguido de influenza en 4 casos, en 3 casos VRS, enterovirus, bocavirus, y rhinovirus, y en un caso parainfluenza (figura 23).

Figura 23. Resultados de aislamientos virales mediante RT-PCR en los pacientes diagnosticados de neumonía



### a. Comparación entre pacientes con radiografía alterada y radiografía normal

En la tabla 41 se reflejan algunos de los datos clínicos y analíticos de los pacientes que tuvieron radiografía alterada frente a los que fue normal.

Además de la fiebre, el síntoma más frecuente fue la tos en el 100% de casos, seguido de dificultad respiratoria en 34,6% (9 casos), exudado amigdalario en 23,1% (6 casos), vómitos en 30,8% (8 casos) y conjuntivitis en 15,4% de casos (4 casos). Comparando los síntomas entre los pacientes con radiografía normal y alterada, no se encontraron diferencias salvo en la presencia de dificultad respiratoria ( $p < 0,001$ ).



Los casos con radiografía alterada tomaron antibiótico antes de acudir a urgencias en 23,6% (6 casos) y tras la visita a urgencias en 73,1% (19 casos). No hubo diferencias entre la toma de antibióticos antes de consultar entre los pacientes con neumonía y sin ella ( $p=0,106$ ), aunque lógicamente si la hubo posteriormente ( $p=0,013$ ), ya que la imagen radiológica en muchos casos fue el motivo de pautar el mismo. Los casos que no recibieron antibiótico fueron aquellos que presentaron un test rápido viral positivo y el médico responsable consideró que no era necesario el tratamiento antibiótico.

Entre los pacientes con radiografía patológica reconsultaron 3 pacientes (11,5%) e ingresaron 9 (34,6%), la mayoría por dificultad respiratoria. No hubo diferencias ni en las reconsultas ni en el ingreso entre ambos grupos.

Tampoco hubo diferencias significativas en los valores de reactantes entre los pacientes con hallazgo radiográfico de condensación y los que no lo tuvieron, ni en el tiempo de evolución de la enfermedad en el momento de consultar, la edad media y la temperatura máxima (tabla 41).

## Resultados

Tabla 41. Comparación de los pacientes con radiografía realizada según estuviera presente o no alteración en la radiografía

	ALTERACIONES EN LA RADIOGRAFÍA	MEDIA (DS)	SIGNIFICACIÓN
<b>EDAD MEDIA</b>	SI (n=26)	39,27 (DS31,181)	p=0,357
	NO (n=75)	32,84 (DS 30,331)	
<b>TEMPERATURA MÁXIMA</b>	SI (n=26)	39,45(DS 0,733)	P=0,266
	NO (n=75)	39,64(DS0,764)	
<b>DÍAS DE EVOLUCIÓN EN EL MOMENTO DE CONSULTAR</b>	SI (n=26)	4,73 (DS 2,86)	P=0,777
	NO (n=75)	4,56 (DS 2,57)	
<b>LEUCOCITOS/MM<sup>3</sup></b>	SI (n=22)	12.804 (DS 6694,452)	P=0,668
	NO (n=63)	13.494,49 (DS 6378,62)	
<b>NEUTRÓFILOS/MM<sup>3</sup></b>	SI (n=22)	7.851,82(DS 5265,707)	P=0,778
	NO (n=63)	8.193,95(DS 4758,64)	
<b>PCR (mg/l)</b>	SI (n=21)	78,80 (DS 76,841)	P=0,638
	NO (n=62)	70,80(DS 63,398)	
<b>PCT (ng/ml)</b>	SI (n=11)	8,68(DS26,32)	P=0,215
	NO (n=26)	2,19(DS3,01)	

### b. Características de los pacientes con neumonía viral confirmada

Los pacientes que presentaron imagen de consolidación con aislamiento viral confirmado mediante RT-PCR fueron 20 (9,7% de la muestra total). En la tabla 42 se recogen algunas características clínicas y evolutivas de las neumonías en las que se detectó algún virus frente al resto. Dado que el grupo de neumonías en las que no se detectó ningún virus sólo fueron 6, estos resultados deben ser interpretados con cautela. Algunos datos a destacar son que ninguna de las neumonías en las que no se aisló ningún virus tuviera exantema, o exudado

amigdalar, la mayor tasa de reconsulta en las neumonías virales y presencia de hallazgos auscultatorios.

Tabla 42. Comparación de los síntomas entre neumonías con aislamiento viral y aquellas en las que no se aisló ningún virus

SÍNTOMAS	NEUMONÍAS CON AISLAMIENTO VIRAL (N=20)	NEUMONÍAS SIN AISLAMIENTO VIRAL (N=6)
<b>Tos</b>	20 (100%)	6 (100%)
<b>Dificultad respiratoria</b>	7 (35%)	2 (33%)
<b>Vómitos</b>	8 (40%)	0 (0%)
<b>Diarrea</b>	0 (0%)	0 (0%)
<b>Dolor abdominal</b>	3 (15%)	0 (0%)
<b>Exantema</b>	2 (10%)	0 (0%)
<b>Conjuntivitis</b>	3 (15%)	1 (16,6%)
<b>Exudado amigdalar</b>	6 (30%)	0 (0%)
<b>Auscultación patológica</b>	3 (15%)	0 (0%)
<b>Antibiótico previo</b>	5 (25%)	1 (16,6%)
<b>Antibiótico al alta</b>	14 (70%)	5 (83,3%)
<b>Ingreso</b>	7 (35%)	2 (33,3%)
<b>Reconsulta</b>	3 (15%)	0 (0%)

Entre las neumonías en las que se detectó algún virus, el 25% tuvo más de 15.000 leucocitos por mm<sup>3</sup>, el 15% más de 10.000 neutrófilos por mm<sup>3</sup>, el 50% una PCR mayor a 50 mg/l y el 15% una PCT mayor a 0,5 ng/ml.

Como se muestra en la tabla 43, existe una tendencia a mayor cifra de leucocitosis, neutrofilia y mayor PCR en neumonías en las que se detectó algún virus (aunque por el

## Resultados

escaso número de casos los resultados, como se ha dicho antes, deben interpretarse con cautela).

Tabla 43. Comparación datos clínicos y analíticos entre neumonías virales y no virales

	NEUMONÍAS VIRALES (N=20)	NEUMONÍAS NO VIRALES (N=6)	SIGNIFICACIÓN
<b>Edad media</b>	35,5 meses (DS 20,95)	51,83(DS 54,29)	p=0,882
<b>Días de evolución al consultar</b>	4,68 días (DS 3,03)	4,92(DS 2,46)	p=0,421
<b>Días totales fiebre</b>	6,97días (DS 3,1)	8,2(DS 1,92)	p=0,160
<b>Temperatura media máxima</b>	39,35°C( DS 0,57)	39,77(DS 1,14)	p=0,744
<b>Leucocitos</b>	14.237(DS 7018,82)	8.983,33(DS4042,48)	p=0,083
<b>Neutrófilos</b>	8.953(DS 5620,81)	4.913,33(DS2726,32)	p=0,040
<b>PCR (mg/dl)</b>	92,40(DS 81,36)	35,26(DS 39,80)	p=0,091
<b>PCT (ng/ml)</b>	11,6(DS 30,88)	0,89(DS 1,05)	p=0,921

## **VII.DESCRIPCIÓN DE AISLAMIENTOS VIRALES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI**

En nuestra serie 6 niños fueron ingresados con sospecha de enfermedad de Kawasaki (6/206, 2,9%). Todos recibieron tratamiento con gammaglobulina con desaparición de la fiebre entre 24-48 horas tras el inicio de la infusión.

En la tabla 44 se resumen las características clínicas, analíticas y resultados de pruebas complementarias de los 6 pacientes.

Cinco de los pacientes referían en la anamnesis cuadro catarral acompañante. En dos casos estaban con tratamiento con penicilina oral por cuadro compatible con infección estreptocócica. En 5 casos tenían criterios de Kawasaki completo y un paciente de incompleto.

En 4 de ellos se aisló algún virus mediante RT-PCR. Los aislamientos virales fueron en un caso bocavirus y en 3 varios virus en coinfección, que fueron los siguientes:

- Adenovirus, bocavirus, influenza A.
- Adenovirus, bocavirus, parainfluenza.
- Bocavirus, enterovirus, parainfluenza 3, VRS A.

En 3 casos hubo alteraciones coronarias, siendo dos de los mismos pacientes con aislamiento positivo en RT-PCR.

PACIENTE	1	2	3	4	5	6
EDAD (meses)	56	33	45	39	10	12
TIEMPO EVOL (días)	7	3	3	3	15	6
Tª MAXIMA (°C)	41	39	38,5	38,2	40	40
CRITERIOS CLÍNICOS	Exantema Hiperemia conjuntival bilateral Adenopatías cervicales, axilares, inguinales Edema de ambas manos Eritema labial, lengua aframbuesada Descamación furfurácea en manos	Exantema Hiperemia conjuntival bilateral Adenopatías cervicales Eritema labial y lingual	Exantema Edema y eritema en ambas manos Eritema labial, lengua aframbuesada Descamación perioral	Exantema Hiperemia conjuntival bilateral Adenopatías cervicales Edema cara, labios y párpados Edema dorso de manos Eritema labial, lengua aframbuesada Descamación perineal	Hiperemia conjuntival bilateral Adenopatía cervical izquierda Edema dorso de ambos pies Labios fisurados	Exantema Hiperemia conjuntival bilateral Adenopatías cervicales y submandibulares Labios hiperémicos y fisurados
OTROS HALLAZGOS	Cuadro catarral Tratamiento con penicilina	Cuadro catarral	Tratamiento con penicilina oral	Cuadro catarral Hepatomegalia	Cuadro catarral, diarrea	Cuadro catarral
CRITERIOS ANALÍTICOS	Hb 12,7 g/dl LT 9.200, NT 5.040 Plaquetas 215.000 Na 140, albúmina 2,8 g/dl, ProBNP 314 pg/ml, PCR 27,7 mg/l	Hb 13,4 g/dl, LT 21.400, NT 16.200, Plaquetas 367.000, GOT 324, GPT 690, GGT 234, Na 136, albúmina 3,4 g/dl, ProBNP 2.586 pg/ml, PCR 8,1 mg/l	Hb 12,4 g/dl, LT 18.000, NT 12.300, plaquetas 382.000, GOT 17, GPT 22, GGT<3, Na 138, albúmina 3,3 g/dl, proBNP 528 pg/ml, PCR 59,3 mg/l, PCT 0,96 ng/ml	Hb 12 g/dl, LT 10.500, NT 8.830, plaquetas 481.000, GOT 451, GPT 401, GGT 241, Na 138, albúmina 3 g/dl, ProBNP 465 pg/ml, PCR 14 mg/l	Hb 8,7 g/dl, LT 18.000, NT 8.100, plaquetas 941.000, GOT 65, GPT 60, GGT 40, Na 138, albúmina 2,8 g/dl, ProBNP 538 pg/ml, PCR 82 mg/l	Hb 10,4 g/dl, LT 13.300, NT 8.400, plaquetas 334.000, GOT 35, GPT 29, GGT 5, Na 136, albúmina 3,2 g/dl, ProBNP 314 pg/ml, PCR 122 mg/l, PCT 2,02 ng/ml
MICROBIOLOGÍA	Test rápido estreptocócico: positivo RT-PCR negativo	Test rápido estreptocócico positivo <b>RT-PCR positivo bocavirus</b>	Test rápido estreptocócico: negativo <b>RT-PCR: adenovirus, bocavirus, Influenza A</b>	Test rápido estreptocócico: negativo <b>RT-PCR: adenovirus, bocavirus, parainfluenza</b>	RT-PCR negativo	<b>RT-PCR: enterovirus, bocavirus, parainfluenza 3, VRS-A positivo</b>
OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	RX tórax normal Orina normal Electrocardiograma y ecocardiograma normal	Orina normal Electrocardiograma y ecocardiograma normal	Electrocardiograma con bloqueo incompleto rama derecha <b>Ecocardiograma con ectasia tubular de tronco común izquierdo y coronaria derecha</b>	Orina con leucocitos + Electrocardiograma y ecocardiograma normal Ecografía de abdomen con hepatomegalia 3 cms	RX tórax normal Orina normal Electrocardiograma normal <b>Ecocardiograma: aneurisma de coronaria derecha, dilatación de coronarias</b>	RX tórax normal Orina normal Electrocardiograma normal <b>Ecocardiograma: coronaria izquierda amplia en el inicio y en la derecha aneurisma fusiforme</b>

Tabla 44. Pacientes con diagnóstico final de enfermedad de Kawasaki. Resumen de hallazgos clínicos y analíticos

## **DISCUSIÓN**

## **I.CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA**

Los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos niños con buen estado general y fiebre de más de 3 días de evolución, o de menor duración en caso de presentar temperatura de más de 40°C. Por consiguiente, no es de extrañar, que tanto los días de fiebre en el momento de consultar como la temperatura media fueran elevadas (4,2 días y 39,4°C respectivamente). El objetivo de este planteamiento fue crear un escenario similar a las condiciones reales donde se utilizan este tipo de pruebas en urgencias, ya que, en pacientes con buen estado general con fiebre de poco tiempo de evolución o temperaturas poco elevadas, no se suelen realizar pruebas complementarias. En la práctica clínica habitual, la utilización de los tests de determinación viral está indicada en aquellos pacientes en los que un resultado positivo pueda influir en el tratamiento y en la toma de decisiones posteriores.

A diferencia de la mayoría de estudios en los que realizan determinación viral mediante RT-PCR en pacientes hospitalizados, en el nuestro los pacientes fueron enrolados en el servicio de urgencias, lo que puede reflejar mejor las características clínicas de estas infecciones virales, ya que probablemente en muchos casos, los pacientes ingresados presentarán procesos más graves o tendrán más complicaciones que los pacientes ambulatorios.

Durante el periodo de estudio se obtuvieron un total de 206 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, la gran mayoría de los pacientes eran menores de 5 años (82%), casi la mitad (47%) menores de 24 meses, y hasta el 81,1% asoció algún síntoma respiratorio.

Se aisló al menos un virus mediante RT-PCR realizada en muestra respiratoria, en el 71,8% de pacientes, es decir, casi 3 de cada 4 pacientes tuvo algún aislamiento viral. Solo se encontró un paciente con infección de orina por *Escherichia coli* confirmada con urocultivo y 3 casos presentaron un hemocultivo positivo (bacteriemia oculta de 0,015%, situándose las cifras globales actuales en nuestro medio en torno al 1-% (8, 137, 138)). En uno de estos casos que presentó hemocultivo positivo también se aisló adenovirus mediante RT-PCR, es decir, coexistieron infección viral y bacteriana, esto es importante, ya que la presencia de un virus no descarta en todos los casos la presencia de una infección bacteriana. Todo esto, confirma, como ya es conocido, la gran participación viral en las enfermedades febriles de los pacientes ambulatorios que acuden a urgencias.



## Discusión

El consumo de recursos de estos pacientes fue muy importante, a pesar de que en muchos de ellos se demostró la presencia de un virus posteriormente mediante RT-PCR. Se realizó analítica en 83% de casos, radiografía de tórax en casi la mitad (49%) e incluso en 4 pacientes se realizó una punción lumbar. Recibieron antibiótico al alta desde urgencias 35% de pacientes (en 23,6% de casos fue por mantener el que previamente pautó su pediatra) e ingresaron 15,5%.

Para valorar si hubo diferencias en cuanto al consumo de recursos (analítica, pruebas de imagen, ingreso y prescripción antibiótica), se comparó el grupo con aislamiento viral con aquellos pacientes en los que no se demostró ningún virus mediante RT-PCR sin hallar diferencias entre ambos. El resultado de RT-PCR se conoció en todos los casos con posterioridad a la evaluación en urgencias de los pacientes.

De todo lo expuesto, se puede inferir que es difícil únicamente por la clínica establecer el diagnóstico de infección viral y aunque es conocido que esta es la etiología más frecuente, ante cuadros de fiebre alta y prolongada, los clínicos realizan pruebas complementarias para descartar la posibilidad de una infección bacteriana. El hecho de realizar exámenes complementarios hace que el médico se sienta más seguro en la toma de decisiones y en muchos casos también la familia, pero en otras muchas ocasiones estas pruebas no resuelven el problema e incluso hacen que se prescriban antibióticos ante resultados analíticos indeterminados.

Se ha documentado que en una de cada cinco visitas pediátricas ambulatorias se prescriben antibióticos, especialmente en infecciones del tracto respiratorio superior, donde se pautan en hasta el 70% de ocasiones (139). La resistencia a antibióticos es un problema creciente de salud pública, y el uso apropiado de los mismos es un factor clave en este aspecto. La decisión clínica de prescribir antibióticos o no en pacientes con síntomas respiratorios es algo diario en los servicios de urgencias. Los efectos secundarios al uso de antibióticos también generan un gran número de visitas médicas en relación con sus efectos adversos, con potencial morbilidad y coste. Estos pueden ser leves como diarrea, rash o más severos como síndrome de Steven Johnson o reacciones alérgicas graves (139).

Las infecciones virales representan más del 90% de la enfermedad infecciosa aguda y son consideradas la causa más importante de enfermedad del tracto respiratorio. A pesar de

esto, el uso de tests de laboratorio específicos para su diagnóstico está limitado por problemas técnicos y económicos.

En consecuencia, con lo descrito, se puede pensar que si se dispusiera de pruebas con las que detectar estos virus y tener en tiempo adecuado un resultado fiable, el consumo de recursos sería mucho menor y más selectivo, ya que en la práctica, se tiende a realizar pruebas complementarias para tener la máxima certeza diagnóstica de que no se trata de un cuadro bacteriano, y ante analíticas con aumento de reactantes o resultados indeterminados se prescriben antibióticos.

## **II. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR ADENOVIRUS**

El adenovirus está representado por más de 50 serotipos que han sido descritos como causantes de una amplia gama de manifestaciones clínicas, siendo una de las causas más comunes de infección respiratoria febril en niños. Su diagnóstico específico basado únicamente en signos y/o síntomas no es fácil, debido a la variabilidad en su presentación clínica. Pueden presentarse como cuadros de fiebre sin foco, fiebre faringoconjuntival, conjuntivitis, cistitis, gastroenteritis o infecciones de vías respiratorias superiores o inferiores (neumonías, bronquiolitis). La mayoría de las infecciones producidas por el mismo son leves y autolimitadas, pero también puede asociarse con infecciones severas e incluso letales en inmunodeficientes y aunque es raro, también se han descrito evoluciones fatales en individuos sanos.

En nuestra muestra, en 92 de un total de 206 pacientes (44,6%) se aisló adenovirus mediante RT-PCR, siendo el único germen en 68 casos y estando en coinfección con otros virus en 24 casos (26,1%). En el 16% de los pacientes en los que se detectó adenovirus este estaba en presencia de 2 ó 3 virus más.

La mayoría de los pacientes eran menores de 5 años (84,8%), la mitad (51,1%) eran menores de 24 meses, lo cual es coincidente con los resultados de otros autores (53, 108, 140-142). Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado cómo los adenovirus son los causantes del 5 al 24% de las infecciones respiratorias en los niños menores de 5 años y que su incidencia disminuye a medida que aumenta la edad, excepto en comunidades cerradas (23, 70, 78, 143). En nuestro estudio, se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la edad de los pacientes con adenovirus positivo ( $p=0,043$ ), siendo estos más pequeños que el resto de la muestra, además, teniendo en cuenta el efecto de la coinfección se encontró que dentro del grupo de pacientes con adenovirus los pacientes coinfectados eran más pequeños (edad media de pacientes con coinfección con adenovirus 28,75 meses frente a 33,25 meses en pacientes sin coinfección,  $p=0,021$ ).

El hecho de que sean infecciones poco frecuentes en niños mayores de 5 años puede explicarse porque estos ya han estado expuestos a los serotipos endémicos y los síntomas que presentan son menos severos por lo que no consultan. Por el mismo motivo las

coinfecciones también son más frecuentes en niños más pequeños, ya que no han estado expuestos a otros virus.

Algunos estudios apuntan a predominio de infecciones virales respiratorias en sexo masculino (70, 140, 142), también específicamente con el adenovirus, sin embargo, en nuestra muestra no se encontraron diferencias en cuanto a la frecuencia de género (52,2% eran varones).

La media de días de fiebre en consultar en urgencias fue de 4,22 días, la media de días totales de fiebre de casi una semana (6,64 días, con DS de 2,9). Otros estudios también presentan datos similares en cuanto a la duración de la fiebre. En el estudio de Rocholl (53) la duración media de la fiebre fue de 2,7 días presentando un amplio rango entre 0 y 21 días, Tabain (142) encuentra que el 59,3% de los pacientes tuvo más de 4 días de fiebre, Lee (144) recoge que la fiebre de más de 5 días fue más común en niños con adenovirus positivo frente al resto ( $p=0,048$ ). La temperatura media en los pacientes con infección por adenovirus en nuestra muestra fue de 39,5°C (DS 0,76), teniendo una temperatura mayor o igual a 40°C el 30% de los pacientes, lo que es coincidente con lo descrito por otros autores (142, 145). Probablemente, debido a los criterios de selección de la muestra, en nuestro estudio no se encontraron diferencias ni en cuanto a la duración de la fiebre ni al grado de temperatura entre los pacientes con infección por adenovirus y sin ella.

Como en otros trabajos, aunque existen infecciones durante todo el año (108), hubo mayor incidencia en primavera (en nuestro caso en el mes de mayo) y los meses de invierno (noviembre y diciembre).

Aparte de la fiebre, que era un criterio de inclusión obligatorio, la presencia de tos o síntomas respiratorios fueron la clínica más frecuente (85,9%), seguido de vómitos (32,6%) y exudado amigdalario (32,6%) en el mismo número de casos. En nuestra muestra pocos pacientes asociaron dificultad respiratoria (7 pacientes). Otros estudios (70) muestran mayor porcentaje de pacientes con dificultad respiratoria o hipoxemia (aproximadamente el 30%). Probablemente esta diferencia se debe a los criterios de inclusión, ya que se excluyeron aquellos pacientes que no presentaban buen estado general en el momento de consultar en urgencias y, además, la selección de pacientes estaba orientada a aquellos con fiebre alta y/o prolongada en los que la determinación de los virus podría ayudar a evitar otras pruebas

## Discusión

y además, a que se trata de pacientes ambulatorios y en otros estudios se recogen pacientes ingresados.

El hallazgo clínico que mostró diferencias significativas en los pacientes en los que se aisló adenovirus frente al resto fue la presencia de exudado amigdalar. Clínicamente esto supone un dato importante para sospechar la infección por adenovirus, diferenciador frente a otros virus y como se expone más adelante, es un dato a tener en cuenta a la hora de realizar el test rápido, ya que su presencia mejorará la rentabilidad del mismo.

A pesar de, como luego se demostró mediante las técnicas moleculares, la presencia del adenovirus, se realizó un alto porcentaje de pruebas complementarias: analítica sanguínea en casi todos los pacientes (82,6%), orina en 1 de cada 4 pacientes (26,1%), radiografía de tórax en la mitad (46 pacientes con alteraciones en 13 de ellos -28,2%) e incluso punción lumbar en 2 casos. Se ha de tener presente que se trata de pacientes de corta edad (la mitad menores de dos años y 4 de cada 5 menores de 5 años), que acuden a urgencias con cuadros de fiebre de varios días de evolución y en muchos casos con temperatura elevada, por lo que se van a realizar pruebas complementarias ante la falta de una prueba clínica que determine con certeza qué tiene el paciente, con el fin de descartar la presencia de una IBS. Otros autores como Rocholl (53) muestran que en 51% de los casos con infección por adenovirus se recogió al menos un cultivo bacteriano, y sólo dos de ellos (1,4%) tuvieron una infección bacteriana confirmada (una infección urinaria por *Escherichia coli* en una niña de 11 meses y una bacteriemia por *Moraxella catarrhalis* en un niño de 22 meses). En nuestro caso se realizó hemocultivo en 64% de los pacientes y solo un paciente (1,7%) tuvo un hemocultivo positivo para *Streptococcus pyogenes*.

En nuestra muestra los diagnósticos finales, tras el seguimiento de los pacientes, son muy variados. La mayoría de los casos (60%) tras las pruebas complementarias y el seguimiento clínico fueron diagnosticados de viriasis. El resto de diagnósticos fueron en 9 casos faringoamigdalitis viral, en 3 fiebre faringoconjuntival, en 5 fiebre sin foco, 13 pacientes (14%) fueron diagnosticados de neumonía y 2 pacientes de enfermedad de Kawasaki. Esta variabilidad en el diagnóstico también la han documentado otros autores. En el estudio de Rocholl (53) aunque la mayoría de los pacientes con enfermedad por adenovirus presentaron síntomas respiratorios, el 20% tuvo un diagnóstico no respiratorio. Los diagnósticos más comunes en este estudio fueron fiebre en 31% de los pacientes,

bronquiolitis en 24% y neumonía en 14%. En el estudio de Hara (145) el 60,6% son diagnosticados de faringoamigdalitis, 8,2% de fiebre faringoconjuntival, 16,5% de faringitis y 14,7% de fiebre sin foco. En el estudio de Reina (78) el diagnóstico clínico fue bronquiolitis en 61%, neumonía en 10%, tos pertusoides en 16% y crisis asmática en 11%.

Se prescribieron antibióticos en 1 de cada 3 pacientes. Es difícil distinguir entre infecciones por adenovirus e infecciones bacterianas. La leucocitosis, la PCR elevada, junto con fiebre alta y prolongada son imitadores de infecciones bacterianas, lo cual explica la razón de la alta prescripción de antibióticos en nuestro estudio (34,8% antes de acudir a urgencias y 34% al alta de urgencias). Este porcentaje es similar, e incluso menor que el recogido por estudios previos (Shetty 73%; Reina 40%; Rocholl 46%) (53, 54, 78).

Ingresaron el 15,2% de nuestro grupo (14 pacientes). Nuestra tasa de ingresos es inferior a la de otros estudios realizados en pacientes ambulatorios, que recogen un porcentaje de ingresos del 50% e incluso de hasta el 90% (53, 78). Esta diferencia como se ha comentado puede deberse a la selección de los pacientes.

En resumen, comprobamos como las infecciones por adenovirus ocurren con más frecuencia en niños pequeños, con una presentación clínica muy variada y en muchos casos con fiebre alta y prolongada. Ante estas situaciones, es común que en el contexto de urgencias se realicen pruebas complementarias para descartar enfermedad bacteriana, que de saber con certeza el origen de la enfermedad serían innecesarias, y en muchos casos, se prescriben tratamientos antibióticos que probablemente tampoco lo sean. Según nuestros resultados, la presencia de exudado amigdalar es un dato clínico diferenciador de la infección de adenovirus frente a otros virus, por lo que ante este hallazgo en presencia de cuadros de fiebre alta y prolongada en niños pequeños con buen estado general, se debe tener presente esta etiología como causa del cuadro febril.

### **III. RESULTADO DE LA CONCORDANCIA DE LAS PRUEBAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ADENOVIRUS**

Los tests de diagnóstico rápido están ampliamente disponibles para detectar los patógenos respiratorios virales más comunes y tienen una gran utilidad en la práctica clínica. Las epidemias respiratorias producen un gran impacto en la economía y sociedad en general. El empleo de estos tests en urgencias es muy útil, ya que ayudan a optimizar los cuidados de estos pacientes, permitiendo poner en marcha de forma precoz las medidas para el control de la infección, reducir el uso de antibióticos innecesarios, disminuir las estancias hospitalarias, reducir el coste sanitario y permiten en caso de que sea necesario, el inicio de la terapia antiviral (20, 156).

Las manifestaciones clínicas respiratorias y sistémicas de las infecciones causadas por adenovirus son prácticamente indistinguibles de otras infecciones respiratorias virales como las causadas por el virus respiratorio sincitial o los virus gripales, con los que por otra parte, comparten una alta prevalencia y estacionalidad en los meses de invierno. Además las infecciones respiratorias por adenovirus pueden mimetizar en sus manifestaciones clínicas una infección bacteriana respiratoria, siendo esto una causa frecuente de antibioterapia innecesaria e inefectiva (78).

El aislamiento viral en cultivos celulares de virus respiratorios en muestras de aspirado nasofaríngeo o frotis faríngeo ha sido hasta hace unos años el estándar para el diagnóstico de estas infecciones. Uno de los problemas es que los cultivos virales requieren un mínimo de 2 a 10 días para el resultado. Los métodos de *shell vial* para cultivo han reducido sustancialmente los tiempos, reemplazando a los cultivos convencionales, sin embargo, siguen siendo insuficientes para el manejo de estos pacientes en urgencias, ya que no se dispone de los resultados de forma inmediata tal como la clínica demanda.

Un método de diagnóstico para el adenovirus, que sea sensible además de rápido sería muy útil, permitiendo ofrecer un diagnóstico sólido, consejos específicos sobre el pronóstico, y medidas para evitar la transmisión del mismo. Además, se podría evitar el uso innecesario de antibióticos, que como se ha expuesto es muy elevado (aproximadamente 1 de cada 3 pacientes con infección por adenovirus recibe antibiótico).

Rocholl et al (53) evaluaron el impacto del uso de un test rápido de adenovirus mediante un estudio retrospectivo sin realizar técnicas moleculares. Según estos autores, la presencia de la prueba positiva, permite en ocasiones discontinuar el tratamiento antibiótico, dar el alta en situaciones de duda, ayuda al diagnóstico de exclusión de la enfermedad de Kawasaki y en un paciente de este estudio, con un fallo hepático secundario a adenovirus, permitió tratamiento con cidofovir con buena respuesta. Estos autores concluyen que un 36% de pacientes tuvieron un cambio en la actitud basado en el test rápido de adenovirus positivo.

Para encontrar un método rápido, específico y sensible para diagnosticar estas enfermedades virales se han desarrollado diferentes técnicas para aislar antígenos virales con distinto valor. La mayoría de los servicios están reemplazando los cultivos virales convencionales por los kits de diagnóstico rápido basados en la detección de antígenos virales o por técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (54). Los tests basados en la detección del ácido nucleicos como la RT-PCR son rápidos y sensibles, sin embargo, no son el enfoque inicial más adecuado en los servicios de urgencias, y no se dispone de ellos como primera línea de diagnóstico por su alto coste. La detección de antígeno mediante inmunocromatografía es una opción más viable para los servicios de urgencias, sin embargo, no existe de momento un test rápido con adecuada sensibilidad para la detección del adenovirus en muestras respiratorias y conjuntivales.

Distintos estudios han comparado la rentabilidad de los tests

de diagnóstico rápido para adenovirus en comparación con otras técnicas como el cultivo viral y la RT-PCR.

A continuación se exponen distintos trabajos de otros autores estudiando distintos tests de diagnóstico rápido para el adenovirus, unos lo comparan con cultivo y otros con RT-PCR. Los resultados de diferentes estudios sobre este punto presentan bastante variabilidad en cuanto a los datos de sensibilidad y especificidad.

Por ejemplo, Shetty et al (54) comparan un test rápido basado en inmunofluorescencia directa (IFD) para detección de adenovirus con cultivo viral encontrando sensibilidades del 47% , Takimoto et al (147) sensibilidades del 41,7% y especificidad del 95,1%, Rocholl (53) sensibilidad del 63% .



Otros autores como Hara (145), utilizando un test rápido basado en inmunocromatografía comparado con el cultivo viral, muestran mejores resultados, con sensibilidad del 89,2% (IC 95%: 84-93%) y especificidad del 98% (IC 95%: 96-99%) y Fujimoto (148) presentó una sensibilidad del 95%. Sin embargo, Levent et al (105) evalúan un test rápido inmunocromatográfico y lo comparan con el cultivo, intentando resolver las discrepancias con RT-PCR. La sensibilidad del test fue del 55% y la especificidad del 98,9%, siendo más sensible en niños menores de 5 años y más específico en muestras respiratorias. Tampoco Tsutsumi (149) y Romero (143) presentan tan buenos resultados, obteniendo el primero una sensibilidad del 72,6% y especificidad de 100% y el segundo sensibilidad del 60% y una especificidad del 95% (tabla 45).

Reina et al publican en Journal of Clinical Virology en 2008 (150), un estudio en el que comparan un test inmunocromatográfico para la detección del antígeno de adenovirus con la inmunofluorescencia directa y cultivo celular. El test de ICT detectó el 85% de los pacientes positivos y la inmunofluorescencia el 75%, sin obtener diferencias significativas entre los dos métodos. Los peores resultados los obtienen en conjuntivitis (33% de sensibilidad), probablemente este resultado se debe a la baja carga viral en estas muestras.

Comparados con los tests tradicionales las técnicas de amplificación de ácido nucleico como la RT-PCR ofrecen muchas ventajas para la detección del adenovirus. En general, éstas se están convirtiendo en los procedimientos de primera línea para el diagnóstico de virus respiratorios. Además existen kits de determinación múltiple (como el que se ha utilizado en este estudio), que permiten la detección de varios patógenos respiratorios simultáneamente.

Entre los estudios que comparan los resultados del test rápido ICT con la RT-PCR se encuentra uno realizado por Arnold (17), retrospectivo, que compara en 864 pacientes el resultado del test rápido de adenovirus con la RT-PCR, encontrando muy baja sensibilidad de tan solo el 10%, aunque con especificidad casi perfecta del 99,1%. Lee et al (144), compararon la RT-PCR en tiempo real y el cultivo, obteniendo una buena concordancia entre el cultivo y la RT-PCR (kappa de 0,94). Sólo 2 niños con adenovirus no fueron identificados en el cultivo. Esto último llama la atención en comparación con los resultados de nuestro estudio, ya que cómo se expone a continuación la sensibilidad del cultivo frente a la RT-PCR fue de sólo el 54%.

Tabla 45: Resumen de resultados de estudios previos comparando test rápido basado en inmunofluorescencia directa (IFD) o inmunocromatografía (ICT) de adenovirus frente a cultivo

Estudio: autor, revista y año publicación	Test rápido adenovirus IFD o ICT (nombre comercial del test)	S	E	VPP	VPN
Takimoto S. J Clin Microbiol 1991	Test rápido IFD (Wellcome Laboratory)	41,7%	95,1%	55,5%	91,8%
Tsutusmi H. J Clin Microbiol 1999	Test rápido IFD (SAScientific, San Antonio, TX, USA)	72,6%	100%	100%	74%
Shetty AK. Pediatr Infect Dis J 2003	Test rápido IFD (Imagen Influenza A and B, adenovirus or VRS reagents, Dako, LTD, Cambridge, UK)	47%	100%	100%	99%
Rocholls C. Pediatrics 2004	Test rápido IFD (SimulFluor Respiratory Screen)	62,5%	93,8%	100%	93,8%
Fujimoto T. J Clin Microbiol 2004	Test rápido ICT (SAScientific, San Antonio, TX, USA), lo comparan con cultivo viral y con RT-PCR	Frente a cultivo viral: 95%  Frente a RT-PCR: 91% de sensibilidad	100%		
Levent F. J Clin Virol 2009	Test rápido ICT (SAScientific, San Antonio, TX, USA) con cultivo viral y resultados discordantes con RT-PCR	55%	99%	98,2%	68,8%
Hara M. Pediatr Infect Dis J 2010	Test rápido ICT (Capillia adeno test; Tauns, Numazu, Japan)	89,2%	98%	96,7%	93,3%
Romero MP. Enfer Infecc Microbiol Clin 2008	Test rápido ICT ( Adeno Respi-Strip- 5032 Coris Bio-Concept, Gembloux, Bélgica)	60%	95%	63,16%	94,12%

## Discusión

En otro estudio de Ivaska (18), evalúan un test de detección antigénica viral múltiple mediante inmunoensayo (MARIPOC), detecta 8 virus respiratorios (Influenza A y B, VRS, adenovirus, metapneumovirus humano y parainfluenza 1,2,3) de muestras de aspirado nasofaríngeo. Lo comparan con RT-PCR, encontrando para la detección del adenovirus una sensibilidad de tan solo 25% y especificidad del 97%.

En nuestro estudio, se realizaron 3 pruebas para el diagnóstico de la infección por adenovirus: un test rápido inmunocromatográfico, un cultivo viral y una prueba de RT-PCR para determinación de múltiples virus.

Comparando el test rápido ICT con el cultivo viral los resultados entre ambos fueron muy diferentes con una concordancia débil (Kappa de 0,290), con una sensibilidad para el test rápido frente al cultivo del 80%, que puede ser aceptable, pero una especificidad muy baja de solo 58%. En relación con lo publicado por otros autores, llama la atención la baja especificidad, que no se ha descrito en otros estudios.

A continuación, comparando el cultivo viral con la RT-PCR aunque éste presentó una especificidad perfecta del 100%, la sensibilidad fue de solo 54%. El índice kappa entre ambos fue de 0,569, teniendo una concordancia moderada. Como se aprecia, pese a que se ha considerado hasta hace poco el cultivo como prueba de referencia, la sensibilidad en nuestra muestra es muy baja, quedando la mitad de casos sin diagnosticar.

Comparando el test rápido ICT frente a la RT-PCR, también se encontró una concordancia moderada (Kappa de 0,506), con sensibilidad de 79,3% y especificidad del 71,9%, sin hallar diferencias estadísticas entre ambos métodos. Se realizó una curva ROC para el resultado del test rápido ICT obteniendo un área bajo la curva 0,756, lo que se considera un test bueno.

Como se objetiva, ni el cultivo viral ni el test rápido de ICT en comparación con la RT-PCR son las pruebas “ideales” para el diagnóstico del adenovirus. El test rápido ICT tiene el problema de su baja especificidad con el consiguiente riesgo clínico respecto a los falsos positivos (28%) y el cultivo además de que no proporciona un resultado inmediato, presenta una sensibilidad muy baja, quedando casi la mitad de pacientes con adenovirus positivo mediante RT-PCR sin diagnóstico.

Llama la atención la gran cantidad de falsos positivos para el test rápido de ICT. En nuestra muestra la coinfección fue de casi el 30%, existiendo la posibilidad de reacciones cruzadas con otros virus. Entre los falsos positivos del test rápido el virus aislado con más frecuencia fue el bocavirus, una posibilidad es que existe una reacción cruzada con este virus, que además frecuentemente se encuentra en coinfección con el mismo.

Algunos autores han intentado valorar si hay condiciones que mejoren la rentabilidad del test rápido para detectar adenovirus. Hara (145) intentó determinar si existen variables clínicas que afecten a la sensibilidad del test rápido, sin encontrar diferencias en cuanto al género, edad, temperatura máxima, tiempo de comienzo de enfermedad o serotipo de adenovirus. Sin embargo, al estratificar los pacientes por el diagnóstico clínico, hallan mayor sensibilidad entre los pacientes con diagnóstico de faringoamigdalitis exudativa y fiebre faringoconjuntival (sensibilidad del 95 y 97% respectivamente) y menor sensibilidad entre aquellos con fiebre sin foco (sensibilidad del 73,5%) y con faringitis no exudativa (sensibilidad del 78,9%), encontrando diferencias significativas ( $p < 0,01$ ). Estos autores proponen que la mayor sensibilidad puede ser reflejo de mayores niveles de carga viral en el frotis faríngeo recogido.

En el estudio de Tsutsumi (149), en el que comparan el test rápido con el cultivo viral, encuentran que la positividad del test rápido en las muestras obtenidas en los primeros 4 días de comienzo de enfermedad fue mayor que la obtenida del día 5 al 11, con diferencias significativas.

En nuestro estudio, se analizó si existían varias variables clínicas que podían mejorar la rentabilidad del test. No se halló que el tiempo de evolución de enfermedad fuera una de ellas (como proponen los autores anteriores), sin embargo la presencia de exudado, síntomas respiratorios y el hecho de realizarlo en niños más pequeños mejoraron el área bajo la curva de 0,756 a 0,817. Esto es acorde con lo expuesto por Hara (145) en relación con que la presencia de exudado faríngeo puede relacionarse con mayores niveles de carga viral y mejorar el rendimiento del test.

Según datos previos, el cultivo celular es más sensible que los tests de diagnóstico rápido para la detección del adenovirus, esta técnica detecta pacientes con títulos bajos de virus en nasofaringe que se pueden perder en los métodos de diagnóstico viral del test rápido. Por

este motivo, algunos autores concluyen que los tests rápidos deben usarse en conjunción con los cultivos, sin reemplazarlos, ya que estos permiten identificar virus en baja cantidad en la nasofaringe (54). Sin embargo, en nuestro estudio esto no ocurre así, ya que el test rápido presentó mejores sensibilidades que el cultivo comparado con la RT-PCR. Algunos autores (143) justifican la baja sensibilidad del cultivo debido en parte a la falta de viabilidad del virus al llegar al laboratorio, ya que el retraso en el transporte puede afectar a los resultados del cultivo.

Aunque la sensibilidad del test de diagnóstico rápido viral no fue la óptima, sin embargo, hay ventajas para recomendar la prueba. Los resultados se obtienen en poco tiempo (menos de 1 hora), es una prueba reproducible y con un precio asequible. Puede mejorar los criterios para el uso de antibióticos y en ocasiones los pacientes graves pueden beneficiarse de un diagnóstico precoz. Se deben conocer sus limitaciones y tener presente la interpretación de un resultado positivo del test dentro del contexto clínico de la enfermedad. Se ha demostrado que la realización del test rápido en presencia de exudado amigdalor, tos y en niños más pequeños mejora su rentabilidad.

#### **IV. COMPORTAMIENTO DE LOS REACTANTES DE FASE AGUDA EN INFECCIONES POR ADENOVIRUS**

En contraste con otros virus, como VRS, influenza y parainfluenza el adenovirus produce una intensa respuesta en fase aguda en algunos individuos, aumentando los niveles de PCR y de células blancas simulando el comportamiento de infecciones bacterianas, con el resultado de prescripción de antibióticos innecesarios, contribuyendo al creciente problema de resistencias y/o la hospitalización de estos niños (53, 142, 144, 145, 151, 152). Existen varios estudios que describen este comportamiento de las infecciones por adenovirus, así, durante la década de los 80, estudios realizados en Finlandia (153, 154), demuestran que entre las infecciones virales comunes en niños pequeños, el adenovirus se caracteriza por estar asociado con niveles elevados de PCR. Más recientes, pero en la misma línea, otros autores como Peltola (155) relacionan la etiología microbiológica con el comportamiento de los reactantes de fase aguda y concluyen que aunque existen grandes diferencias de los valores de PCR y leucocitos, el valor medio es mayor en infecciones bacterianas que en virales, sin embargo, encuentran un patrón diferente en las infecciones por adenovirus, siendo éste el único virus de los estudiados (VRS, influenza A y B, enterovirus y rinovirus) que aumentó los reactantes de fase aguda a un nivel similar a como lo hicieron los agentes bacterianos, teniendo el 80% una PCR mayor a 40 mg/l y/o más de 15.000 leucocitos.

Apprenzeller et al (156) diseñaron un estudio retrospectivo, en el que evaluaron el comportamiento de la PCR en pacientes con infección por adenovirus frente a las infecciones producidas por virus influenza, estratificando por edades y duración de la fiebre, concluyendo que la infección pediátrica por adenovirus está asociada a elevadas concentraciones de PCR en ausencia de infección bacteriana secundaria. Resultados similares expone Nakayama comparando infecciones respiratorias producidas por adenovirus frente a las secundarias a influenza (157).

En otro estudio realizado por Kawasaki (151), se comparan pacientes con infecciones por adenovirus con otros que presentaban infección por VRS y gripe, y evalúan los signos clínicos, hallazgos de laboratorio que presentaban y concentración de citocinas. Comparan 49 pacientes con diagnóstico de infección por adenovirus, 19 por virus influenza y 38 por VRS. Encontraron que los pacientes con infección por adenovirus presentaban fiebre prolongada (sin diferencia en la duración de otros signos clínicos como la rinorrea o la tos),

## Discusión

leucocitosis con neutrofilia y valores más elevados de PCR comparados con aquellos que tenían VRS e influenza. También las concentraciones de IL-6 fueron mayores en pacientes con adenovirus, sin embargo los valores de otras citocinas como la IL 1-beta, IL-2, el interferón gamma y FNT alfa, no fueron diferentes entre los distintos virus.

Estos datos coinciden con nuestros resultados en los que se encontró un alto porcentaje de valores elevados de PCR. Más de la mitad de los casos (55,2%) tuvieron una PCR mayor a 40 mg/l, y en uno de cada cuatro pacientes (27,6%) fue mayor a 80 mg/l. Los valores de PCR en los pacientes con infección por adenovirus fueron mayores que en el resto de pacientes con diferencias significativas ( $p=0,023$ ), y además en nuestro estudio la presencia del adenovirus aumentó el riesgo de tener una PCR mayor a 40 mg/l hasta en 2,2 veces frente al hecho de no tenerlo o tener otras infecciones virales. También se han encontrado valores significativamente más altos de leucocitos y neutrófilos en pacientes con infecciones por adenovirus ( $p=0,011$  y  $p=0,008$  respectivamente). El 16% tuvo leucocitosis mayor a  $20.000/\text{mm}^3$ , mientras que el 33,3% presentó valores de neutrófilos superiores a  $10.000/\text{mm}^3$ .

Los datos en cuanto al comportamiento de la PCT en las infecciones por adenovirus son muy escasos, probablemente porque su introducción en la práctica clínica habitual de forma generalizada es relativamente reciente. Hasta ahora, los datos existentes sugieren que los niveles de PCT aumentan raramente en respuesta a la infección viral pura. Varpu et al (158), publican una carta al editor en el año 2012, en la que comparan los niveles de PCT y PCR en niños con infección por adenovirus. Obtienen un total de 16 pacientes con infección por adenovirus, diagnosticado por diferentes técnicas (8 casos por RT-PCR, 4 por RT-PCR múltiple y 4 por inmunocromatografía). En este estudio, sólo 2 de los 16 niños tuvieron valores de PCT mayores a 0,5 ng/ml y ninguno mayor de 1 ng/ml, en contraste con la PCR que estuvo elevada en 12 de los 16 pacientes (75%). Sin embargo, nuestros datos difieren de lo descrito por estos autores, y, aunque no encontramos diferencias significativas en los valores de PCT entre los pacientes con adenovirus positivo y negativo, son relevantes en la clínica las importantes elevaciones de la PCT en ausencia de otras infecciones bacterianas demostradas. En casi la mitad de los pacientes con adenovirus la PCT fue mayor a 0,5 ng/ml y en 18,7% mayor a 2 ng/ml.

Los eventos inflamatorios que conducen a este aumento de las concentraciones de RFA en infecciones por adenovirus no son bien conocidos de momento. Una explicación obvia y sencilla apuntaría a la coinfección bacteriana, pero nuestros datos de forma indirecta refutan esta teoría, ya que no se encontraron diferencias en el valor de la PCR y PCT entre los pacientes con adenovirus que tomaron antibiótico previamente a la valoración en urgencias y aquellos que no lo tomaron (se presupone que de existir coinfección bacteriana estarían más elevados los valores de aquellos que no toman el antibiótico). Por el contrario, sí que se hallaron diferencias en los valores de leucocitos y neutrófilos en pacientes con adenovirus que tomaron antibiótico previo a la consulta y los que no, siendo los valores del primer grupo más bajos con diferencias estadísticas significativas. Sin embargo, la diferencia en la valoración clínica entre dichos valores es poco relevante (media de leucocitos de  $15.353/\text{mm}^3$  en los pacientes que no estaban tomando antibiótico vs  $12.296/\text{mm}^3$  en los que sí estaban, media de neutrófilos de  $9.311/\text{mm}^3$  en los pacientes que no tomaban antibiótico vs  $7.070/\text{mm}^3$  en los que sí lo tomaban). En nuestra serie no encontramos diferencias significativas entre el aumento de reactantes y los días de enfermedad, salvo en el caso de los neutrófilos que parece que disminuyen con el tiempo. Otros autores, al igual que nosotros, también se han planteado la posibilidad de la coinfección bacteriana sin poder demostrarla (115, 154, 156).

No es bien conocido el por qué de esta respuesta de ciertos individuos a las infecciones por adenovirus. En terapia génica experimental, estudios in vitro, indican que la exposición a viriones del adenovirus intacto o su cápside vacía induce una importante liberación de IL-6 en sangre periférica (159) que además se ha relacionado con la severidad de la infección por adenovirus (151, 160). La infección por adenovirus experimental en ratones demuestra que en cuestión de minutos de la exposición, los macrófagos alveolares internalizan viriones y comienzan a expresar mRNA de IL-6 y TNF-alfa y en las primeras 6 horas los niveles de los mismos se incrementan significativamente en el líquido broncoalveolar (161). La evidencia disponible, sugiere que la exposición a este virus resulta en una inmediata respuesta innata del huésped induciendo la liberación de proteínas de fase aguda, lo que explicaría el aumento de reactantes independientemente de la duración de la enfermedad.



## Discusión

En definitiva, se muestra como se producen importantes elevaciones de los RFA en pacientes con infecciones por adenovirus que son semejantes a las que producen las IBS, lo que conlleva, como se ha expuesto, una alta tasa de prescripción antibiótica en estos pacientes.

## **V. COINFECCIÓN VIRAL EN ADENOVIRUS**

Las manifestaciones clínicas de las infecciones respiratorias virales son comunes en la mayoría de los virus que las producen, solo el diagnóstico mediante pruebas de laboratorio permite conocer con seguridad el verdadero causante del cuadro respiratorio. La utilización de técnicas de amplificación molecular en muestras respiratorias ha permitido no solo establecer la etiología viral de muchas de ellas, sino además, comprobar que en un porcentaje nada despreciable están causadas por más de un virus, es decir, son infecciones mixtas o coinfecciones (162).

La importancia de las infecciones mixtas o polimicrobianas, aún no se ha determinado y constituye un área activa de investigación. Pocos estudios han abordado de forma sistemática la importancia de esas infecciones polimicrobianas.

En nuestra muestra encontramos una tasa de coinfección viral de 33,8%, y en el caso de adenovirus en el 26,1% (24 de 92 pacientes). Otros estudios en los que realizan determinación mediante RT-PCR múltiple encuentran tasas de coinfección entre el 5-20%. Calvo et al (163) encuentran coinfección en el 17,4%, Renois en el 17% (164) y tanto Aberle como Legg en el 20% (165, 166). Como se muestra la tasa de coinfección global de nuestra muestra es bastante alta y mayor a lo publicado en otros artículos, además un total de 21 casos (14,1%) presentó más de un virus en coinfección.

En cuanto a las coinfecciones con adenovirus, se obtuvo una tasa del 26,1%, similar a lo publicado por Wong con metodología similar a la utilizada en nuestro estudio (coinfección del 21,7%- 176 de 811 pacientes con adenovirus positivo) (108). En su estudio la coinfección con adenovirus más común fue con el virus parainfluenza (42,5% de las infecciones mixtas), seguido del metapneumovirus, VRS, Influenza B y A (27,3%, 18,2%, 4,5% y 1,7% respectivamente). Dos virus respiratorios además del adenovirus se detectaron solo en 10 casos (1,2%). Sin embargo en nuestra muestra 15 de los 92 pacientes con infección por adenovirus, es decir un 16,3% tuvieron más de 2 virus en coinfección. En el estudio de Wong, al igual que en nuestro estudio, los pacientes coinfectados tuvieron menor edad.

Otro estudio realizado por Hara (141), identificaba los virus en niños con infección respiratoria con fiebre alta y prolongada en pacientes ambulatorios, y utilizan la RT-PCR para valorar 9 virus respiratorios y 2 bacterias (*Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia*

*pneumoniae*). Obtuvieron una tasa de coinfección del 19,7%, siendo el rango de coinfección para el adenovirus del 29%. En otros trabajos que estudian coinfecciones con el VRS, el adenovirus se encuentra entre los principales implicados en las infecciones mixtas (162, 167).

En nuestro caso, el virus más frecuentemente hallado en coinfección junto con el adenovirus fue el bocavirus (10 de 24 pacientes coinfectados, 41%). Otros autores también han descrito altas tasas de coinfección entre ambos virus. Allander et al (168) encuentran que en infecciones por bocavirus el 17,6% de los pacientes estaban coinfectados con adenovirus o VRS; otro estudio en niños coreanos describe una tasa de coinfección entre ambos del 37,1% (110). Hindiye (169) evaluó la coinfección bocavirus y adenovirus en 231 niños israelíes hospitalizados con infección del tracto respiratorio encontrando niveles de asociación entre ambos muy elevados: de las 231 muestras, 76 (32,9%) fueron positivas para adenovirus y 26 (11,3%) para bocavirus, de estos 18 de los 26 (69,2%) estaban coinfectados con adenovirus.

Como se ha expuesto, el bocavirus se encuentra frecuentemente en coinfección particularmente con el adenovirus, es difícil de cultivar, y parece que esto se debe en parte a su dependencia de otros virus respiratorios para su replicación. La alta frecuencia de coinfección con adenovirus ejemplifica la importancia de examinar el papel que el bocavirus puede jugar en la presentación clínica de los pacientes con coinfección por adenovirus. Ha sido descrito por otros autores que este virus también produce cuadros de fiebre alta y prolongada, incluso con afectación sistémica, y que por lo tanto, al igual que ocurre con el adenovirus, son difíciles de diferenciar en muchos casos de las IBS (170).

Distintos autores han intentado establecer si la presencia de coinfección era un factor de riesgo para una peor evolución, con resultados contradictorios en la literatura. Harada (167), demuestra que las coinfecciones virales no comportan una mayor gravedad o severidad del proceso y que tan solo representan el patrón ecológico viral que predomina en una época anual. Apoyando su hipótesis, se ha visto que las infecciones virales mixtas disminuyen en la época de verano. Sin embargo, otros autores como Calvo et al (163) encuentran que la fiebre, el uso de antibióticos y el tiempo de estancia hospitalaria fueron mayores en los pacientes con infecciones mixtas, sin embargo no influyó en cuanto a la necesidad de oxigenoterapia o la necesidad de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos. Legg et al

(166) en un estudio en pacientes ambulatorios no encontraron relación con el aumento de riesgo de hospitalización o mayor severidad clínica.

En nuestro caso no se encontraron diferencias en cuanto a una peor evolución clínica (temperatura máxima, tiempo de evolución, días totales de fiebre, realización de pruebas complementarias, presencia de infiltrado en la radiografía, necesidad de ingreso o reconsulta) en pacientes con coinfección por adenovirus y sin ella.

En cuanto al comportamiento de los reactantes en infecciones polimicrobianas, hay muy pocos estudios a este respecto. En nuestro estudio se ha demostrado que los niños con adenovirus tienen cifras de PCR, leucocitos y neutrófilos elevadas. Se quiso estudiar si la presencia de coinfección viral en pacientes con adenovirus influía en los valores de estos reactantes.

En el caso de la PCR, la PCT y los neutrófilos no se encontraron diferencias, si bien, los valores de leucocitos en los pacientes que presentan adenovirus en coinfección se encontraron elevados por encima de 15.000 células por  $\text{mm}^3$  con mayor frecuencia ( $p=0,040$ ). Se establecieron intervalos según los valores de leucocitos mayor o menor a 15.000/ $\text{mm}^3$  y de neutrófilos mayor o menor a 10.000/ $\text{mm}^3$ . En el grupo de pacientes con coinfección el riesgo de tener valores por encima de estas cifras aumenta hasta 5 veces, es decir, nuestros resultados sugieren que la coinfección aumenta los valores de los leucocitos y neutrófilos. En el estudio de Calvo et al (163) también hallaron más leucocitosis en pacientes coinfectados. Se estudió también si la coinfección influyó en los valores de PCR por encima de 40 mg/l y no se halló influencia de la misma en sus valores.

Existen infecciones respiratorias simultáneas con otros virus, en los que la contribución de cada uno puede estar infra o sobreestimada. Curiosamente, la alta sensibilidad que muestra la RT-PCR para la detección viral puede ser el “punto débil” de la misma, ya que puede detectar la presencia de ácido nucleico viral sin evidencia de infección activa y sobreestimar la verdadera frecuencia de la enfermedad, lo que parece más frecuente en el caso del adenovirus con el serotipo C (108) . Algunos autores proponen que la cuantificación de la carga viral en casos de coinfección puede ser útil para valorar la relevancia clínica de cada agente.

## Discusión

Resumiendo, en nuestro estudio se muestra que existe una elevada coinfección viral, particularmente en lo que se refiere a adenovirus y bocavirus. Con los datos disponibles, el hecho de presentar coinfección no influyó en la evolución de los pacientes, aunque sí aumentó el riesgo de leucocitosis por encima de  $15.000/\text{mm}^3$  y neutrofilia por encima de  $10.000/\text{mm}^3$ .

## **VI. NEUMONIAS VIRALES**

El aumento de la incidencia de las neumonías adquiridas en la comunidad resistentes a antibióticos plantea un reto para los sanitarios. El gran número de patógenos posibles que pueden causarla y la dificultad para determinar el agente etiológico complica el manejo.

Por esto, el conocimiento de la etiología de la neumonía es importante, así como valorar la posibilidad de infecciones mixtas, ya que cada patógeno puede contribuir de una forma diferente a la infección. Sin embargo, esto no se realiza en la práctica habitual por varios motivos: la necesidad de muestras adecuadas es difícil de obtener y la diferenciación entre infección y colonización no siempre puede hacerse (171).

Debido al uso de nuevas técnicas de diagnóstico molecular, el papel de los virus en la etiología de la neumonía es un tema por revisar. Está claro que influenza, parainfluenza, VRS, metapneumovirus y adenovirus son causas importantes de neumonía adquirida en la comunidad en ausencia de coinfección bacteriana. El papel del rinovirus y algunos de los nuevos virus respiratorios descritos, incluyendo coronavirus humano y bocavirus está por determinar. Por ejemplo, el rinovirus considerado clásicamente patógeno de vía respiratoria superior, con las nuevas técnicas se ha visto implicado en infecciones del tracto respiratorio inferior, en bronquiolitis y asma (20, 171). El desarrollo de técnicas de detección múltiple de RT-PCR ha mostrado que la coinfección con dos o más patógenos es un hecho más común de lo que se conocía.

Existen pocos estudios contemporáneos que aborden la etiología de las neumonías en pediatría. Los estudios varían en la población estudiada según la definición de caso, germen, test de diagnóstico y número de patógenos aislados. En los estudios realizados aunque existe gran variabilidad metodológica, el conjunto de los resultados es similar. Las infecciones virales son más comunes en niños menores de 2 años, aunque en todos los grupos de edad esta es la causa más importante (20).

Tsolia et al (171) estudian 75 niños en edad escolar hospitalizados con diagnóstico de NAC con el uso de cultivos convencionales y RT-PCR para influenza, VRS, parainfluenza, adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*. Se demostró la existencia de un patógeno en 58 de 75 pacientes (77%), e infección viral en 65% de los casos, detectándose rinovirus en 45% de los pacientes. El adenovirus estuvo presente en 9 casos

## Discusión

(12%), parainfluenzae en 6 (8%), influenza en 5 (7%), VRS en 2 (3%) y metapneumovirus en 1 (1%).

Cevey-Macherel et al (172) estudian 99 niños menores de 5 años con neumonía, usan RT-PCR para detectar *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y 13 virus respiratorios. En 86% de los casos fue identificado un patógeno, 33% tuvieron solo una infección viral, 19% solo una infección bacteriana y en 33% fue mixta viral y bacteriana. La PCT y la PCR fueron significativamente mayores en niños con infección bacteriana, pero la sensibilidad de estos tests fue modesta (72% y 88% respectivamente). No hubo asociación entre la descripción radiológica y la etiología.

El papel del adenovirus en las neumonías virales no parece del todo establecido y aceptado. La posible reactivación viral y su excreción en el tracto respiratorio podría dar falsos diagnósticos etiológicos. Sin embargo, algunos estudios amplios han demostrado que son responsables del 10-20% de las neumonías que presentan en la infancia. La neumonía se presenta preferentemente como una complicación de las infecciones del tracto respiratorio superior y en particular entre los 3 y 18 meses de edad (78).

En nuestra muestra se realizó radiografía de tórax a la mitad de los pacientes y se identificaron un total de 26 de ellos con infiltrado en la radiografía (25,7%). Al revisar los motivos de la petición de la radiografía, los hallazgos auscultatorios y la presencia de dificultad respiratoria fueron los más rentables.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias importantes entre los pacientes que tuvieron la radiografía alterada y los que fue normal, salvo por la presencia de dificultad respiratoria en los casos en los que hubo neumonía ( $p < 0,001$ ). Sí que cambió la actitud en el tratamiento, ya que hubo diferencias en cuanto a la prescripción de antibióticos ante el hallazgo de la radiografía patológica. No hubo sin embargo diferencias en la tasa de ingreso ni de reconsulta.

Llama la atención que no existieran diferencias en los RFA más elevados en los pacientes que tuvieron condensación, tampoco presentaron más tiempo de evolución de enfermedad o diferencias en cuanto a la edad y la temperatura máxima.

De todo esto, se puede inferir en primer lugar la importancia de solicitar las pruebas complementarias de forma adecuada basándose fundamentalmente en criterios clínicos, y por otra parte, que los resultados analíticos son muy variables en niños con infiltrados en la radiografía debido, entre otras cosas, a la variabilidad etiológica, sin embargo en la mayoría de los casos se prescriben antibióticos por carecer de herramientas de diagnóstico adecuadas.

Del total de los pacientes con infiltrado en la radiografía (n=26) se aisló algún virus en 20 de ellos, con coinfección viral en 5 casos (es decir 1 de cada 5). Lógicamente por los criterios de inclusión de nuestro estudio, el adenovirus fue el más frecuentemente aislado en la mitad de los pacientes con radiografía alterada (13 casos).

A pesar del escaso número de casos, es reseñable en nuestra muestra que las neumonías en las que se demostró algún virus, tuvieron tendencia a mayor leucocitosis y PCR más elevada que en las que no.

La neumonía bacteriana y viral no pueden diferenciarse por las características básicas del paciente, basándose en la imagen de radiografía o tests de laboratorio. En ocasiones, el recuento de leucocitos y la PCR ayudan a diferenciarlas. Sin embargo, los resultados en los distintos estudios son inconsistentes (36), y como se ve en nuestro caso, el valor de los reactantes no sirvió para diferenciar la etiología viral de aquellos pacientes en los que no se aisló ningún virus.

En un estudio realizado por Toikka (123) encuentran resultados de PCT y PCR significativamente más altos en la neumonía bacteriana que en la viral, sin embargo, los valores se superponen en gran medida dentro de los diferentes grupos etiológicos. En pacientes con cambios marcados en las radiografías de tórax los valores de PCT, PCR e interleucina-6 son significativamente mayores que en pacientes con cambios moderados o leves independientemente de la etiología. Estos resultados apoyan la idea de que algunas neumonías bacterianas son leves con pocos cambios en la radiografía de tórax y con una modesta respuesta inflamatoria. Por el contrario, algunas neumonías virales presentan cambios severos en la radiografía y en la respuesta inflamatoria del huésped.

En este aspecto, nuestro estudio, tiene algunas limitaciones. No se estudió la posible presencia de coinfección con bacterias, aunque el hemocultivo de todos ellos fue negativo.



## Discusión

Se realizó RT-PCR múltiple para 19 virus respiratorios, pero pueden existir otros virus no detectados por este método y que las neumonías en las que no se detectaron estos virus sean producidas por alguno de ellos. Hasta ahora, 7 virus se habían considerado usualmente sospechosos de la etiología viral de las infecciones de vías respiratorias inferiores: VRS, influenza A y B, parainfluenza 1,2,3 y adenovirus, sin embargo, en la pasada década se han identificado nuevos virus respiratorios que también se asocian con estas infecciones: metapneumovirus, coronavirus, bocavirus, grupos D y C del rinovirus y probablemente se descubran nuevos patógenos respiratorios desconocidos que no han sido previamente considerados (20).

Aunque el número de casos es pequeño, nuestros resultados reflejan lo que ocurre habitualmente en la práctica clínica cuando se diagnostica una neumonía en urgencias. En muchos casos es el juicio clínico de cada profesional el responsable de establecer los criterios de diagnóstico y tratamiento. En general, en las situaciones que tras hacer un diagnóstico de neumonía, después de realizar un test viral si este es negativo, se tratan todas de la misma manera, y como se ha visto en muchos casos los criterios analíticos tampoco aclaran la etiología. El diagnóstico y tratamiento adecuado de las NAC es todo un reto a pesar de ser una de las patologías más frecuentes en urgencias pediátricas, siendo necesarios nuevos estudios en este sentido, en los que los tests de diagnóstico rápido fiable pueden ser la clave.

## **VII. ENFERMEDAD DE KAWASAKI E INFECCIONES VIRALES**

El diagnóstico de enfermedad de Kawasaki se basa fundamentalmente en hallazgos clínicos ya que no existe ninguna prueba complementaria que permita su diagnóstico.

Dadas las características similares de la EK a la infección por adenovirus este es uno de los procesos más frecuentes incluidos en el diagnóstico diferencial. Recientes estudios muestran que en el 8,8% de niños tratados de EK se identifican virus respiratorios, incluyendo pacientes con adenovirus que ocasionalmente desarrollan aneurismas coronarios. Se ha aislado adenovirus en nódulos linfáticos en pacientes con EK fatal. Hay pocos datos acerca de la frecuencia, carga viral y tipos de adenovirus en pacientes con EK (134, 173). Existen series con pacientes con EK y alteraciones en la radiografía de tórax en hasta el 15% de casos, principalmente cambios intersticiales (174).

Los signos clínicos de EK hacen difícil diferenciar entre infección por adenovirus, que causa síntomas similares a EK, de aquellos con infección respiratoria con hallazgo casual de adenovirus en el contexto de una EK. Ambos se presentan como fiebre prolongada con signos clínicos similares y marcadores inflamatorios elevados. Este aspecto ha sido estudiado, en un estudio realizado por Song et al vieron que los pacientes con EK que presentaban infección por adenovirus tenían una baja carga viral con gran porcentaje de adenovirus serotipo C, lo que sugiere que el hallazgo de adenovirus puede no ser debido a una infección activa (173).

Barone et al (175) compararon de forma retrospectiva historias clínicas de niños con enfermedad de Kawasaki típica y atípica con niños con infección por adenovirus (detectada mediante test de inmunofluorescencia y cultivo viral). Encontraron 36 pacientes con EK confirmada (13 atípicas y 23 clásicos) y 7 con infección adenoviral confirmada. Tres de los 7 pacientes con infección confirmada por adenovirus cumplieron criterios diagnósticos para la EK, los otros 4 solo algunos. Las diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos fueron la presencia o ausencia de conjuntivitis, los cambios en las extremidades, la piuria estéril (ningún paciente con adenovirus la presentó). Sin embargo, solo a un paciente con infección por adenovirus se le realizó ecocardiografía que fue normal. Los autores de este artículo, concluyen que las pruebas positivas de RT-PCR no deben usarse como evidencia en contra del diagnóstico de enfermedad de Kawasaki. La existencia de síntomas

## Discusión

respiratorios tampoco se relacionó con el resultado positivo de RT-PCR en estos pacientes. Estos autores consideran dos posibilidades que expliquen esto: la primera que un nuevo virus desconocido desencadene la enfermedad de Kawasaki y los síntomas respiratorios y la segunda que los síntomas respiratorios en la enfermedad de Kawasaki son debidos a una vasculitis del tracto respiratorio.

En nuestra muestra encontramos un total de 6 pacientes con diagnóstico final de EK, y en 4 de ellos se aisló algún virus mediante RT-PCR, en dos de estos casos presentaron alteraciones coronarias. Es reseñable que en los pacientes con aislamiento viral en todos los casos se aisló el bocavirus, asociando coinfección con adenovirus en dos de ellos. En 3 de los 4 se hallaron varios virus en coinfección (3 virus en 2 pacientes y 4 virus en uno). Como se ha explicado en estudios previos, y queda reforzado por nuestros resultados, la detección de adenovirus u otros virus respiratorios no excluye el diagnóstico de EK. El adenovirus comparte un pico de incidencia, al igual que la EK en niños menores de 5 años. Algunos autores incluso han intentado establecer la hipótesis de que este virus pueda ser un trigger de EK, aspecto interesante pero que no se ha podido demostrar (176).

La determinación de la carga viral en pacientes con adenovirus positivo puede ayudar a diferenciar entre estados de portadores y verdadera infección por adenovirus y esto podría ayudar al diagnóstico diferencial entre las dos entidades (177).

## **VIII.LIMITACIONES**

Las técnicas de RT-PCR se han convertido en el método preferido de diagnóstico para la detección del adenovirus, por lo que en este estudio se ha utilizado esta prueba como gold estándar para valorar la rentabilidad del test rápido ICT y el cultivo viral. Sin embargo, a la hora de interpretar como positivo un resultado obtenido con RT-PCR se deben tener presentes varios aspectos, que además pueden tener consecuencias clínicas (mal diagnosticar una enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios, no tratar una infección bacteriana febril...). Al ser la RT-PCR una prueba muy sensible, es posible que el aislamiento viral pueda representar colonización asintomática, suelta postinfecciosa o parte de una infección respiratoria en vías de resolución. La duración de expresión del virus puede variar desde varios días a varias semanas después de la resolución de los síntomas y también se puede aislar en caso de infecciones subclínicas (20, 178-180).

Jansen et al (179) realizan un estudio de casos controles en niños sintomáticos y asintomáticos. Se realiza mediante RT-PCR detección de 14 virus en aspirado nasal y además se cuantifica la carga viral. Obtienen un total de 141 casos y 157 controles, en los casos 72% tienen al menos un virus identificado y en los controles 28%. Estratificando por edad, al menos un virus fue identificado en 47% de los controles menores de 1 año de edad. Este estudio demuestra que existen portadores asintomáticos de virus respiratorios de forma frecuente en niños menores de un año. Sin embargo, se objetiva baja prevalencia de VRS, metapneumovirus y adenovirus en controles. En contraste, otros virus como el rinovirus, coronavirus y bocavirus, fueron más frecuentemente encontrados en niños asintomáticos. Comparando la carga viral entre los sintomáticos y asintomáticos esta era mayor en los pacientes con síntomas.

Existen discrepancias respecto al adenovirus en cuanto a la existencia de portadores asintomáticos. Según Jansen la prevalencia del adenovirus en controles sanos fue muy baja, sin embargo García García et al (180), encuentran un 20% de portadores de bocavirus, rinovirus y adenovirus en su población control y Kusel et al (181) prevalencias del 25%. Otros autores muestran que el adenovirus puede ser detectado en muestras nasofaríngeas mediante RT-PCR en más del 11% de niños sanos asintomáticos comparados con la detección del cultivo que detecta un 0,6% (182).

## Discusión

Las especies de adenovirus C tienen la propiedad de permanecer en los órganos linfoides tales como adenoides o amígdalas, y aunque la detección del adenovirus C está asociado con enfermedad aguda, también se puede detectar con baja carga viral y es una posibilidad la detección accidental. Podrían ayudar al diagnóstico la cuantificación de la carga viral y la determinación del serotipo (182).

Nuestro estudio tiene por tanto, la limitación de que se han podido sobreestimar los casos de adenovirus ya que pudieron existir portadores asintomáticos y deberse la clínica a otra infección. Otra limitación es que no hemos determinado la carga viral ni el serotipo de adenovirus.

Sin embargo, a pesar de las limitaciones de la interpretación de la RT-PCR, el hecho de haber seleccionado los pacientes con clínica compatible con infección por adenovirus, así como recoger los pacientes de manera prospectiva, hace que esta limitación se atenúe. Pensamos que nuestros resultados son sólidos, con aportaciones significativas al conocimiento de las infecciones por adenovirus, las coinfecciones y de las limitaciones de los métodos de diagnóstico disponibles.

## **IX. LÍNEAS FUTURAS**

La introducción de técnicas de RT-PCR múltiple se ha convertido en un avance para el diagnóstico de la infección viral y probablemente en el futuro se desarrollen estas u otras técnicas para mejorar el diagnóstico de la infección viral en los servicios de urgencias, ya que es difícil establecer clínicamente la etiología ante cuadros de fiebre alta y prolongada y es un punto de mejora en nuestra práctica diaria. Actualmente ante la incertidumbre diagnóstica se realizan pruebas complementarias (analítica sanguínea, radiografía de tórax, orina..) para intentar excluir IBS, pero no se dispone de ninguna prueba que la descarte razonablemente y ante la falta de un diagnóstico certero se prescriben antibióticos. El uso de estas técnicas de detección en urgencias permitiría un uso más juicioso de los antibióticos.

La aplicación de técnicas de diagnóstico viral además revela la alta frecuencia de infecciones infradiagnosticadas con los métodos habituales y el alto grado de coinfección viral en nuestro medio. Estas técnicas también ayudarán al conocimiento de la etiología viral de la neumonía, siendo esta un área de investigación importante en el futuro.

Otro campo de investigación es el uso de técnicas de RT-PCR cuantitativas que permitan establecer un punto de corte para conocer la carga viral y ayuden a conocer mejor la aportación de cada virus a la enfermedad y a los síntomas.

## **CONCLUSIONES**

1. Las infecciones por adenovirus presentan gran variabilidad clínica en su presentación y se asocian a cuadros febriles prolongados con temperaturas elevadas, lo que conlleva un alto índice de prescripción antibiótica en estos casos (en nuestro estudio 1 de cada 3 pacientes). La presencia de exudado amigdalario fue un hallazgo diferenciador con respecto a otros virus en nuestra muestra. Los pacientes con infección por adenovirus presentaron menor edad que el resto de la muestra, y dentro de estos, los pacientes con coinfección viral tuvieron una edad media inferior a aquellos en los que únicamente se aisló el adenovirus.
2. Con respecto a los métodos de diagnóstico para adenovirus tanto el test rápido de ICT como el cultivo viral presentaron importantes limitaciones para el diagnóstico del mismo comparados con la RT-PCR. El test rápido presentó una sensibilidad aceptable del 79,3%, sin embargo la especificidad y el valor predictivo positivo fueron de sólo 71,9% y 69,5% respectivamente, con el riesgo clínico de los falsos positivos. El cultivo viral presentó una sensibilidad muy baja (54%) quedando muchos pacientes sin diagnosticar por este método. Entre los falsos positivos en el test rápido de ICT para adenovirus los pacientes con presencia de bocavirus en la RT-PCR fueron los más frecuentes, planteando la posibilidad de reacción cruzada en el test rápido de ICT entre ambos virus.
3. La rentabilidad del test rápido de ICT para adenovirus mejoró al asociar a la presencia del test positivo la presencia de exudado amigdalario, síntomas respiratorios y la edad cuantitativa (a menor edad, mejora el rendimiento), pasando el área bajo la curva de 0,756 a 0,817.
4. En nuestra muestra los pacientes con infección por adenovirus tuvieron valores más elevados de PCR, leucocitos y neutrófilos que el resto de los pacientes, con diferencias significativas. No se hallaron diferencias en los valores de PCT entre los pacientes con infección por adenovirus y el resto, sin embargo, en la mitad de los pacientes que presentaron adenovirus los valores de PCT se encontraron por encima de 0,5 ng/ml.
5. El uso de técnicas de RT-PCR múltiple ha permitido estudiar el grado de coinfección viral, encontrando que en la muestra global la coinfección fue del



## Conclusiones

33,8%. Entre los pacientes con aislamiento viral el 14,1% presentó más de 2 virus en coinfección. Uno de cada cuatro pacientes con infección por adenovirus presentó coinfección viral con otros virus (26,1%), siendo el bocavirus el más frecuente hallado en coinfección con el mismo.

6. Mediante análisis de regresión logística se ha demostrado que los pacientes con adenovirus en coinfección con otros virus tuvieron un riesgo 5 veces mayor que el resto de la muestra de tener valores de leucocitos por encima de  $15.000/\text{mm}^3$  y de neutrófilos por encima de  $10.000/\text{mm}^3$ . Mediante análisis de regresión logística se ha demostrado que la presencia de adenovirus aumenta 2 veces el riesgo de valores de PCR por encima de 40 mg/l, sin encontrar que la coinfección tenga efecto en el aumento de este reactante.
7. No se ha podido demostrar que las coinfecciones por adenovirus junto con otros virus tengan peor evolución que los pacientes con infección únicamente por adenovirus.
8. La realización de analítica en nuestra muestra no permitió diferenciar los pacientes con alteraciones en la radiografía con aislamiento viral de aquellos en los que no se aisló ningún virus.
9. En pacientes con criterios clínicos de enfermedad de Kawasaki el aislamiento de virus no permite excluir el diagnóstico de esta, pudiendo coexistir ambas enfermedades.

**RESUMEN**

## INTRODUCCIÓN

La evaluación y manejo del paciente con fiebre está cambiando en los últimos años de forma constante. El descenso de bacteriemia oculta debido a la vacunación generalizada antineumocócica, los avances en la tecnología médica y el uso de tests de diagnóstico rápido son elementos que están transformando la estrategia de manejo de estos pacientes.

El adenovirus, un virus ADN de doble cadena, de la familia Adenoviridae, con más de 50 serotipos conocidos, es uno de los virus más comunes detectados en niños con fiebre sin foco y también es una causa frecuente de enfermedad respiratoria. Presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, por lo que su diagnóstico basado únicamente en la exploración física y/o síntomas es complicado en la mayoría de las ocasiones. Produce cuadros de fiebre alta y prolongada, y además frecuentemente alteraciones en la analítica con aumento de reactantes de fase aguda, lo que lo hace un buen imitador de las infecciones bacterianas. Para un adecuado manejo de estos pacientes es esencial disponer de herramientas que permitan diferenciar virus de bacterias.

Aunque el gold estándar para el diagnóstico del adenovirus ha sido hasta ahora el cultivo viral, este ha sido desplazado por la RT-PCR, pero ambos métodos son demasiado lentos para los servicios de urgencias. Existen tests comerciales que reaccionan con los antígenos del adenovirus para su diagnóstico, con resultados en poco tiempo. Los utilizados en la detección de adenovirus 40 y 41 en heces están ampliamente extendidos y han demostrado ser útiles, por su simplicidad, rapidez y coste eficiente. Sin embargo, los tests comerciales disponibles para la detección de adenovirus en muestras respiratorias y conjuntivales hasta el momento no tienen tan buenos resultados, por lo que su uso no está tan extendido.

Por otro lado, la implicación clínica de infecciones virales mixtas, y su asociación con enfermedades más severas es poco conocida, siendo los datos actuales en la literatura contradictorios. El papel de los microorganismos virales que participan en la neumonía tampoco está bien estudiado, siendo esta etiología infraestimada, fundamentalmente debido a la falta de métodos adecuados para su diagnóstico.

El conocimiento del comportamiento de los agentes virales y sus asociaciones, junto con la evaluación de algunas herramientas que nos ayudan en su diagnóstico son el principal motivo de desarrollar este estudio, ya que el reto diario al que se enfrenta al pediatra es

diferenciar entre los cuadros febriles secundarios a infecciones virales de aquellos producidos por infecciones bacterianas severas.

## **HIPÓTESIS**

Debido a la falta de técnicas adecuadas disponibles para su diagnóstico inmediato las infecciones por adenovirus son infradiagnosticadas en el momento agudo. Su presentación clínica es inespecífica, a menudo se trata de cuadros de fiebre alta y prolongada que presentan frecuentemente en la analítica valores elevados de reactantes de fase aguda, lo que hace que sean indistinguibles de infecciones de etiología bacteriana. El uso de un test de diagnóstico rápido puede ayudar al diagnóstico de estas infecciones en el momento agudo.

## **OBJETIVOS**

Objetivos principales:

- Describir las características clínicas de la infección por adenovirus en niños.
- Determinar la validez de un test rápido de inmunocromatografía para adenovirus en nuestro medio.

Objetivos secundarios:

- Analizar si existen características clínicas que mejoren la rentabilidad del test rápido de inmunocromatografía para adenovirus.
- Describir el comportamiento de los reactantes de fase aguda en las infecciones por adenovirus.
- Describir la frecuencia de coinfección viral en infecciones por adenovirus y analizar el efecto de la coinfección en los reactantes de fase aguda y en la evolución de la enfermedad.
- Describir las características clínicas y analíticas de los pacientes con infiltrado alveolar en la radiografía y aislamiento viral mediante RT-PCR.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se diseñó un estudio observacional prospectivo que fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica. Los criterios de inclusión fueron pacientes entre 3 y 36 meses con buen estado general que acudían a urgencias con fiebre mayor de 38°C de más de 4 días de evolución sin foco infeccioso evidente o bien cuadros febriles de más de 38°C con clínica

compatible con infección por adenovirus o de menor evolución si la temperatura era mayor a 40°C. Se excluyeron pacientes con alto riesgo de infección bacteriana severa.

A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se les realizó en muestra de aspirado y frotis faríngeo un test rápido de inmunocromatografía para adenovirus, cultivo viral y RT-PCR.

Además, en cada paciente según los hallazgos clínicos se realizaron otras pruebas complementarias según criterio del profesional responsable en cada caso del paciente. No se modificaron los protocolos del servicio durante el periodo del estudio.

En todos los pacientes se realizó seguimiento, bien por contacto telefónico una semana tras la visita a urgencias o seguimiento clínico si eran ingresado, con el fin de asegurar el diagnóstico final, cómo había evolucionado la enfermedad y si habían consultado en otro servicio de urgencias.

Se consideró como variable principal el test rápido inmunocromatográfico para adenovirus. Dado que a priori se desconocía el comportamiento del test frente a la RT-PCR, por factibilidad del estudio entraron en el mismo todos aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión que acudieron al Servicio de Urgencias del Hospital Infantil durante un periodo de reclutamiento de 20 meses (abril de 2011 a noviembre de 2012).

- Estudio estadístico

Para comparar variables cuantitativas se empleó la t de Student (prueba paramétrica), y la U de Mann-Whitney (no paramétrica); para las cualitativas, el test de Chi Cuadrado.

Para analizar la utilidad y la concordancia entre las pruebas diagnósticas para el adenovirus se compararon los resultados del test rápido de ICT de adenovirus frente al cultivo viral y tanto el cultivo viral y el test rápido de adenovirus frente a la RT-PCR. Se estimaron los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos así como el índice Kappa de concordancia. Se consideró la RT-PCR como la prueba gold estándar.

Se usaron modelos de regresión logística binaria multivariante para mejorar la utilidad diagnóstica del test rápido ICT incorporando variables clínicas. Se valoró la capacidad

## Resumen

discriminante de cada uno de ellos, mediante el área bajo la curva ROC con un intervalo de confianza del 95%.

Se utilizaron modelos de regresión logística binaria para estimar riesgos con IC del 95%. Para comparar el comportamiento de una variable cuantitativa entre distintos grupos se utilizó la prueba de análisis de varianza y para medir el grado de relación entre el tiempo de evolución y los valores de reactantes de fase aguda se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

## RESULTADOS PRINCIPALES

Se obtuvo una muestra de 206 pacientes, en los que mediante técnica molecular RT-PCR se aisló el adenovirus en 92 pacientes (44,6%). De estos, en 24 se halló el adenovirus en coinfección con otros virus (26,1%), encontrando más de 2 virus en coinfección en 15 casos (62,5% de los coinfectados).

La mayoría de los pacientes con infección por adenovirus eran menores a 5 años (84,1%). Se comparó la edad media de los paciente con infección por adenovirus frente al resto de la muestra, encontrando que los pacientes con infección por adenovirus tenían menor edad siendo la diferencia significativa ( $p=0,043$ ). Dentro del grupo de los pacientes con adenovirus, aquellos que estaban coinfectados eran más pequeños que el resto, existiendo diferencias significativas ( $p=0,021$ ).

Se buscaron diferencias significativas respecto a los síntomas/signos clínicos en los pacientes que tenían una infección por adenovirus frente al resto, encontrando que el exudado amigdalар fue más frecuente que en el resto de pacientes ( $p=0,036$ ), no estando asociado a la presencia de coinfección. Uno de cada 3 pacientes con adenovirus positivo recibió antibiótico al alta de urgencias (34%).

Se analizó la rentabilidad del test rápido de ICT de adenovirus frente al cultivo y la RT-PCR, y del cultivo frente a la RT-PCR:

- a. Considerando el cultivo como prueba de referencia frente al test rápido ICT, se obtuvo una sensibilidad 80%, especificidad 58%, un valor predictivo positivo del 38% y un valor predictivo negativo del 90%. Realizando el test McNemar- $X^2$  entre los dos test se encontró una  $p<0,0001$ , lo que sugiere que existe una diferencia significativa extrema entre los resultados de estos dos métodos. El índice Kappa de consistencia

entre los dos estudios mostró una  $K=0,290$  ( $p<0,001$ ) sugiriendo que el test de ICT tuvo una concordancia con el cultivo “débil”.

- b.** Comparando el cultivo con la RT-PCR, se encontró que el cultivo presenta una sensibilidad del 54%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 73%. Realizando el test McNemar- $X^2$  entre los dos test se encontró una  $p<0,001$ , lo que sugiere que existe una diferencia significativa extrema en los resultados de estos dos métodos. El test Kappa fue de 0,569 ( $p<0,001$ ) sugiriendo que el cultivo viral tuvo una concordancia con el RT-PCR “moderada”.
- c.** Considerando como referencia la RT-PCR se encontró que el test rápido presenta una sensibilidad del 79,3%, especificidad del 71,9%, valor predictivo positivo de 69,5% y valor predictivo negativo de 81,1%. Mediante el test de Mc-Nemar  $X^2$  se obtuvo una  $p=0,1056$  lo que sugiere que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos métodos. El análisis kappa un valor de 0,506 ( $p=0,001$ ), lo que sugiere una concordancia “moderada” del test rápido IC con la RT-PCR en identificar la enfermedad por adenovirus.

El área bajo la curva para el test rápido de ICT de adenovirus fue de 0,756 ( $p<0,001$ , IC95%=0,689-0,824). Se buscaron variables clínicas para mejorar la rentabilidad del test, encontrando que además del valor positivo del test rápido de ICT la presencia de tos o síntomas respiratorios, exudado amigdalario y la edad cuantitativa (a menor edad mejor rentabilidad), mejoraba el área bajo la curva de 0,756 a 0,817.

Un total de 32 pacientes fueron falsos positivos del test rápido ICT frente a la RT-PCR. Dentro de los falsos positivos el virus más frecuentemente detectado posteriormente por RT-PCR fue el bocavirus en 11 casos.

Se encontró que los pacientes con infección por adenovirus presentaron niveles de leucocitos, neutrófilos y PCR significativamente más altos que el resto de pacientes en los que no se detectó este virus con  $p=0,016$ , 0,008 y 0,023 respectivamente. El 48,6% tuvo una PCT mayor de 0,5 ng/ml, aunque no se encontraron diferencias significativas para este reactante.

En 24 pacientes se halló el adenovirus en coinfección con otros virus (26,1%), encontrando más de 2 virus en coinfección en 15 casos (62,5% de los coinfectados).

## Resumen

El virus aislado más frecuentemente en coinfección con el adenovirus fue el bocavirus (11 casos).

Se establecieron 2 grupos de pacientes según los valores de PCR mayor a 40 mg/l y menor o igual a 40 mg/l, y mediante un modelo de regresión logística binaria, se analizó el efecto en los valores de la PCR de la presencia del adenovirus tanto aislado como en coinfección. Se encontró que los pacientes con infección por adenovirus tenían un riesgo de 2,2 veces mayor de tener una PCR superior a 40 mg/l (OR=2,2; p=0,044; IC 95%:1,023-4,988), efecto que no se observa en otras infecciones virales respiratorias de nuestra muestra en las que no estaba presente el adenovirus (p=0,899; 95% IC: 0,398- 2,244), sin tener efecto en el aumento de PCR la presencia de coinfección.

De la misma manera, se establecieron dos grupos según los leucocitos fueran mayores o menores de 15.000/mm<sup>3</sup> e igualmente, con los neutrófilos totales mayor o menor a 10.000/mm<sup>3</sup>. Mediante un modelo de regresión logística binaria se halló que los pacientes con coinfección en la que estaba presente el adenovirus junto con otros virus, tenían un riesgo 5 veces mayor de tener leucocitosis por encima de 15.000 (OR 5,02; p=0,027, IC 95%: 1,2-20,970) y también en el caso de la neutrofilia por encima de 10.000 (OR 5,68; p=0,029, IC 95%:1,19-27,03) frente a los grupos de infección por otros virus o infección aislada por adenovirus.

Se estudió si los pacientes que presentaban coinfección, tenían mayor afectación con respecto a aquellos que sólo tenían adenovirus. Para ello, se analizó la presencia de infiltrado en la radiografía, tasa de ingresos, si recibían antibiótico al alta, la temperatura máxima, la reconsulta y el tiempo de evolución de la fiebre, sin encontrar diferencias clínicas ni estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Entre los casos que tuvieron alteraciones en la radiografía, en el 77% (20 casos) se aisló algún virus mediante RT-PCR. No hubo diferencias significativas en los valores de reactantes entre los pacientes con hallazgo radiográfico de condensación y los que no. Tampoco hubo diferencias en los RFA en los pacientes con neumonía con aislamiento viral mediante RT-PCR y aquellos en los que no se aisló ningún virus.

En nuestra serie 6 niños fueron diagnosticados finalmente de enfermedad de Kawasaki (6/206, 2,9%). En 4 de ellos se aisló algún virus mediante RT-PCR, estando presente en dos



casos el adenovirus. En 3 casos hubo alteraciones coronarias, siendo dos de los mismos pacientes con aislamiento viral positivo en RT-PCR.

## CONCLUSIONES

El adenovirus se asocia a cuadros febriles prolongados con temperaturas elevadas, y además presenta gran variabilidad clínica, lo que hace difícil en muchas ocasiones su diferenciación con infecciones bacterianas y se prescriben en muchos casos antibióticos innecesarios. En nuestra muestra la presencia de exudado amigdalor fue un hallazgo diferenciador con respecto a otros virus. Los pacientes con infección por adenovirus presentaron menor edad que el resto con diferencias significativas, y dentro de estos, el grupo de pacientes con coinfección viral presentó edad media inferior a los que presentaban únicamente el adenovirus.

Con respecto a los métodos de diagnóstico para adenovirus:

- a. Tanto el test rápido de inmunocromatografía como el cultivo viral presentaron limitaciones para el diagnóstico del adenovirus comparados con la RT-PCR. El test rápido presentó un valor predictivo positivo muy bajo de 69,5% con el riesgo clínico que esto conlleva y el cultivo viral presentó una sensibilidad muy baja (54%), con lo que únicamente con esta prueba muchos pacientes no pueden diagnosticarse.
- b. Los pacientes que presentaron bocavirus detectado mediante RT-PCR fueron los que con más frecuencia tuvieron falsos positivos en el test rápido de inmunocromatografía, planteando la posibilidad de reacción cruzada.
- c. La presencia síntomas respiratorios, exudado amigdalor y la realización en niños de menor edad, mejoró la rentabilidad del test rápido de inmunocromatografía para adenovirus, mejorando el área bajo la curva de 0,756 a 0,817.

En nuestra muestra, los pacientes con infección por adenovirus tuvieron valores más elevados de PCR, leucocitos y neutrófilos que el resto de los pacientes.

Los pacientes con infección por adenovirus tuvieron una tasa de coinfección del 26,1%. Se ha demostrado que los pacientes con adenovirus en coinfección con otros virus tuvieron un riesgo 5 veces mayor que el resto de la muestra de tener valores de leucocitos por encima de 15.000/mm<sup>3</sup> y de neutrófilos por encima de 10.000/mm<sup>3</sup>. La presencia de adenovirus

## Resumen

aumenta 2 veces el riesgo de valores de PCR por encima de 40 mg/l, sin encontrar que la coinfección tenga efecto en el aumento de este reactante. No se ha podido demostrar que las coinfecciones por adenovirus junto con otros virus tengan peor evolución que los pacientes con infección únicamente por adenovirus.

La realización de analítica en nuestra muestra no permitió diferenciar los pacientes con alteraciones en la radiografía con aislamiento viral de aquellos en los que no se aisló ningún virus.

El aislamiento viral no permite excluir la EK, pudiendo coexistir ambas patologías.

**ANEXOS**

## I. ANEXO 1. ACREDITACIÓN DEL CÓMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Hospital Universitario La Paz

Comunidad de Madrid

### INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Antonio Gil Aguado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de la Dra. Rosario López López de la Unidad de Urgencias Pediátricas del Hospital Infantil para que se realice el proyecto de investigación titulado **“IMPLANTACIÓN DE TEST RÁPIDO DE ADENOVIRUS EN URGENCIAS PEDIÁTRICAS”**, código HULP: PI-1057

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el Hospital Universitario La Paz por la Dra. Rosario López López de la Unidad de Urgencias Pediátricas del Hospital Infantil como investigadora principal.

Lo que firmo en Madrid a 17 de enero de 2011

Firmado:  
Don Antonio Gil Aguado



## II. ANEXO 2. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO A LOS PACIENTES

### **TÍTULO: IMPLANTACIÓN DEL TEST RÁPIDO DE ADENOVIRUS EN URGENCIAS PEDIÁTRICAS**

- Este documento contiene información sobre un proyecto de investigación en el que se le ha propuesto participar y que trata de estudiar pacientes con fiebre que acuden a la urgencia.
- Lea detenidamente la información que a continuación le detallamos, consulte con quién crea necesario y pregunte cualquier duda.
- Su participación en el estudio sólo es posible si entiende perfectamente el objetivo, justificación, procedimientos, riesgos y derechos contemplados en esta hoja de información.

### **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

Estamos intentando implantar en nuestra urgencia pediátrica un nuevo test rápido para detectar un virus llamado adenovirus. Los pacientes que padecen esta infección pueden presentar fiebre sin ninguna fuente aparente de infección, u otras entidades tan variadas como la fiebre faringoconjuntival, conjuntivitis epidémica, cuadros gastrointestinales, o infecciones de vías respiratorias superiores o inferiores (neumonías, bronquiolitis). La mayoría de estas infecciones no son complicadas y no precisan tratamiento antibiótico. La importancia de disponer de este test es el poder diagnosticar de forma precoz y fiable estas infecciones, ya que, actualmente la manera que disponemos para llegar al diagnóstico es el cultivo viral, para cuyo resultado hemos de esperar varios días.

El objetivo del estudio es determinar la utilidad práctica de dicho test para diagnosticar esta infección de forma no invasiva en pacientes que acuden con fiebre sin foco o con síntomas respiratorios, sin necesidad de realizar otras pruebas complementarias (radiografías y/o analíticas), así como evitar el uso innecesario de antibióticos.

Su participación en el estudio consistirá en la recogida de una muestra de secreciones respiratorias mediante aspirado nasofaríngeo. El riesgo de esta prueba es mínimo, puede producir ligero sangrado local de la nariz, no tiene ningún efecto secundario. Se realizará seguimiento mediante contacto telefónico una semana posterior a su visita a urgencias.

**PARTICIPACIÓN/RETIRADA VOLUNTARIA DEL ESTUDIO.**

Su participación en este estudio es voluntaria, los datos personales de los participantes serán confidenciales tratándose según la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999 y los derechos que conlleva. Su decisión de participar o no, no tendrá ningún perjuicio con respecto a los cuidados médicos que requiera. Si usted está participando y a lo largo del estudio decide retirar su consentimiento tampoco sufrirá ningún perjuicio en los cuidados médicos que precise. Así mismo, los pacientes podrán ser retirados del estudio, sin su consentimiento, si el investigador considera que es preferible para su salud o bienestar.

Es posible que de su participación en este estudio usted no obtenga beneficio directo. Sin embargo, otros pacientes podrán beneficiarse de los resultados que se puedan obtener.

**PUBLICIDAD DE LOS RESULTADOS**

Los resultados obtenidos podrán ser publicados en revistas, publicaciones y congresos médicos, siempre manteniendo la confidencialidad de los datos personales de los participantes.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Estudio prospectivo: Implantación del test rápido de adenovirus en urgencias pediátricas

Sr./Sra. \_\_\_\_\_ en calidad de  
padre/madre/ tutor legal del paciente \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ he sido informado por escrito y de forma verbal sobre las  
características y el objetivo del estudio y una vez comprendida la información,  
ACEPTO la inclusión de mi hijo/ hija/ \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_; en el citado estudio.

Nombre y DNI

Firma del investigador

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Con fecha\_\_\_\_\_ hora\_\_\_\_\_ revoco el consentimiento informado para la participación en el estudio de Utilidad del test rápido de adenovirus en pacientes con fiebre. Me han sido explicadas las repercusiones de esta decisión sobre la evolución de la enfermedad, las entiendo y las asumo.

Parentesco (madre, padre, tutor, etc)\_\_\_\_\_

Firma del representante legal

Firma del médico

Madrid a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

### III.ANEXO 3. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

#### IMPLANTACIÓN DE TEST RÁPIDO DE ADENOVIRUS EN URGENCIAS PEDIÁTRICAS

-Teléfono actual:

-Fecha diagnóstico:

-Vacunación: Correcta/ Incorrecta

-Test rápido ADENOVIRUS: POSITIVO/ NEGATIVO

-Cultivo ADENOVIRUS: POSITIVO/NEGATIVO

- Signos/síntomas acompañantes:

Fiebre (más de 38°C axilar): SI / NO

Diarrea ( $\geq 3$  deposiciones líquidas o semilíquidas en 12 horas, o una sola con moco sangre o pus):  
SI / NO

Vómitos (especificar número aproximado en últimas 24 horas): SI / NO

Conjuntivitis (hiperemia conjuntival bilateral): SI / NO

Exudado amigdalal: SI / NO

Tos, mucosidad: SI / NO

Dificultad respiratoria: SI / NO

Si presenta dificultad especificar frecuencia respiratoria, saturación, puntuación de Scarfone.

Otros síntomas:

-Temperatura máxima (central/axilar):

-Tiempo de evolución de la fiebre (especificar hora de inicio de la fiebre)

-Antecedentes personales de interés (patología de base, tratamientos):

-Tratamiento antibiótico previo:

Tipo y Dosis recibida (mg/kg/d):

Número de días:



## Anexos

-Otras pruebas complementarias realizadas:

Orina	Leucos: Nitritos
Sangre	Leucocitos Neutrófilos PCR PCT
Radiografía de tórax	Normal Infiltrado alveolar Infiltrado difuso Infiltrado intersticial Otros
Punción lumbar	Leucocitos Glucosa Proteínas
Cultivos	Orina
	Sangre
	LCR
Otras pruebas(especificar)	

.

-Tiempo de estancia en urgencias (horas)

-Ingreso hospitalario: SI/NO                      MOTIVO:

- Hora y día del alta:

-Antibiótico recibido al alta o durante el ingreso: SI/NO

-

- MOTIVO del tratamiento antibiótico:

-Diagnóstico final:

-Reconsulta en urgencias en la siguiente semana: SI/NO

-Cambios en diagnóstico

-Evolución del paciente, mediante contacto telefónico en una semana.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Arora R, Mahajan P. Evaluation of child with fever without source: Review of literature and update. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60:1049–62.
2. Gonzalo-de-liria CR, Méndez M. Fiebre sin foco. *AepedEs* [Internet]. 2008;39–46. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992007000700015&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007000700015&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
3. NICE Guideline. Fever in under 5s: assessment and initial management. Clinical guideline. <http://nice.org.uk/guidance/cg160>. 2013.
4. Sur DK, Bukont EL. Evaluating fever of unidentifiable source in young children. *Am Fam Physician*. 2007;75:1805–11.
5. Colvin JM, Muenzer JT, Jaffe DM, Smason A, Deych E, Shannon WD, et al. Detection of viruses in young children with fever without an apparent source. *Pediatrics*. 2012;130:e1455-62.
6. Hamilton JL, John SP. Evaluation of fever in infants and young children. *Am Fam Physician*. 2013;87:254–60.
7. Thompson M, van den Bruel A, Verbakel J, Lakhanpaul M, Haj-Hassan T, Stevens R, et al. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *Health Technol Assess*. 2012;16: 1–100.
8. Baraff LJ. Management of infants and young children with fever without source. *Pediatr Ann*. 2008;37:673–9.
9. Lee GM, Fleisher GR, Harper MB. Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: a cost-effectiveness analysis. *Pediatrics*. 2001;108:835–44.
10. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics*. 2001;108:1275–9.
11. Nebreda Pérez V, Baquero Artiago F, Martín Sánchez J. Fiebre sin foco en menores de 1 mes de edad. En: García García S, Rubio Sánchez-Tirado M, editores. *Decisiones en Urgencias Pediátricas*. Madrid: Ergon; 2010. p. 766–8.
12. Nebreda Pérez V, Baquero Artiago F, García García S. Fiebre sin foco entre 30-90 días de edad. En: García García S, Rubio Sánchez-Tirado M, editores. *Decisiones en Urgencias Pediátricas*. Madrid: Ergon; 2010. p. 769–71.

## Bibliografía

13. Nebreda Pérez V, Baquero Artiago F, Ruiz Domínguez JA. Fiebre sin foco entre 3-24 meses. En: García García S, Rubio Sánchez-Tirado M, editores. Decisiones en Urgencias Pediátricas. Madrid: Ergon; 2010. p. 772–6.
14. del Castillo Martín F. Fiebre continuada de más de 4 días. García García S, Rubio Sánchez-Tirado M, editores. Decisiones en Urgencias Pediátricas. Madrid: Ergon; 2010. p. 782–4.
15. Chancey RJ, Jhaveri R. Fever without localizing signs in children: A review in the post-Hib and postpneumococcal era. *Minerva Pediatr.* 2009; 61: 489–501.
16. Chorazy ML, Lebeck MG, McCarthy TA, Richter SS, Torner JC, Gray GC et al. Polymicrobial acute respiratory infections in a hospital-based pediatric population. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:460–6.
17. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Undiagnosed respiratory viruses in children. *Pediatrics.* 2008;121:e631-7.
18. Ivaska L, Niemelä J, Heikkinen T, Vuorinen T, Peltola V. Identification of respiratory viruses with a novel point-of-care multianalyte antigen detection test in children with acute respiratory tract infection. *J Clin Virol.* 2013;57:136–40.
19. Berry M, Gamielien J, Fielding BC. Identification of new respiratory viruses in the new millennium. *Viruses.* 2015; 7: 996–1019.
20. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: Old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin Infect Dis.* 2011;52:5284-9.
21. Brodzinski H, Ruddy RM. Review of new and newly discovered respiratory tract viruses in children. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25:352-60-3.
22. Doan Q, Enarson P, Kissoon N, Klassen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:CD006452.
23. van Woensel JB, van Aalderen WM, Kimpen JL. Viral lower respiratory tract infection in infants and young children. *BMJ.* 2003;327:36–40.
24. Marimón JM, Navarro Marí JM. Métodos de diagnóstico rápido de las infecciones respiratorias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35:108–15.
25. Vega R. Rapid viral testing in the evaluation of the febrile infant and child. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17:363–7.
26. Kushner I. Acute phase reactants. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham,

- MA. Consultado en Enero 2017. Available from: <http://www.uptodate.com/>
27. Bode JG, Albrecht U, Häussinger D, Heinrich PC, Schaper F. Hepatic acute phase proteins - Regulation by IL-6- and IL-1-type cytokines involving STAT3 and its crosstalk with NF- $\kappa$ B-dependent signaling. *Eur J Cell Biol.* 2012; 91:496–505.
  28. Ivaska L, Elenius V, Mononen I, Ruuskanen O, Peltola V. Discrepancies between plasma procalcitonin and C-reactive protein levels are common in acute illness. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2016;105:508–13.
  29. Van Veen M, Nijman RG, Zijlstra M, Dik WA, De Rijke YB, Moll HA, et al. Neutrophil CD64 expression is not a useful biomarker for detecting serious bacterial infections in febrile children at the emergency department. *Infect Dis (Lond).* 2016; 48: 331-7.
  30. Calvo C, de Ceano Vivas M. Fiebre sin foco en lactantes menores de 3 meses. ¿Qué hay de nuevo? *An Pediatr (Barc).* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.02.013>.
  31. Galetto-Lacour A, Gervais A. Identifying severe bacterial infection in children with fever without source. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8:1231–7.
  32. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Lakhanpaul M, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ.* 2011;342:d3082.
  33. Segal I, Ehrlichman M, Urbach J, Bar-Meir M. Use of time from fever onset improves the diagnostic accuracy of C-reactive protein in identifying bacterial infections. *Arch Dis Child.* 2014; 99: 974-8.
  34. De la Torre Espi M. Fiebre sin foco en el niño mayor de 3 meses. En: Juan Casado Flores, Ana Serrano González, editores. *Urgencias y tratamiento del niño grave 3<sup>a</sup> edición.* Madrid: Ergon; 2014 p. 717-723.
  35. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 2325–9.
  36. van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4: 620–30.
  37. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics.* 2012;130:815–22.
  38. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-

- reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* . 2004;39:206–17.
39. Lin S-G, Hou T-Y, Huang D-H, He S-YR, Lin YD, Zhang L-Y, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of severe infection in pediatric patients with fever and Neutropenia--a systemic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* . 2012;31:e182-8.
40. Luaces-Cubells C, Mintegi S, García-García J-J, Astobiza E, Garrido-Romero R, Velasco-Rodríguez J, et al. Procalcitonin to Detect Invasive Bacterial Infection in Non-Toxic-appearing Infants With Fever Without Apparent Source in the Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(6):645–7.
41. Herd D. In children under age three does procalcitonin help exclude serious bacterial infection in fever without focus? *Arch Dis Child*. 2007;92:362–8.
42. Yo CH, Hsieh PS, Lee SH, Wu JY, CHang SS TK et al. Comparison of the test characteristics os procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infection in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2012;60:591–600.
43. De la Torre Espí M. Fiebre sin foco en el niño menor de 3 meses. En: Juan Casado Flores, Ana Serrano González, editores. *Urgencias y tratamiento del niño grave 3<sup>a</sup> edición*. Madrid: Ergon; 2014 p. 713-717.
44. Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: Empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med*. 1999;33:166–73.
45. Danino D, Rimón A, Scolnik D, Grisaru-Soen G, Glatstein M. Does extreme leukocytosis predict serious bacterial infections in infants in the post-pneumococcal vaccine era? The experience of a large, tertiary care pediatric hospital. *Pediatr Emerg Care* . 2015;31:391–4.
46. Mintegi S, Benito J, Pijoan JI, Marañón R, Penalba A, González A, et al. Occult pneumonia in infants with high fever without source: a prospective multicenter study. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26:470–4.
47. Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB, Bachur RG. Clinical Predictors of Occult Pneumonia in the Febrile Child. *Acad Emerg Med*. 2007;14:243–9.
48. del Castillo Martín F, Baquero Artiago F. Neumonía aguda en urgencias. En: García García S, Rubio Sánchez-Tirado M, editores. *Decisiones en Urgencias Pediátricas*. Madrid: Ergon; 2010. p. 292–4.

49. Sard B, Bailey MC, Vinci R. An analysis of pediatric blood cultures in the postpneumococcal conjugate vaccine era in a community hospital emergency department. *Pediatr Emerg Care* . 2006;22:295–300.
50. Wilkinson M, Bulloch B, Smith M. Prevalence of occult bacteremia in children aged 3 to 36 months presenting to the emergency department with fever in the postpneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med*. 2009;16:220–5.
51. Ramilo O, Allman W, Chung W, Mejias A, Ardura M, Glaser C, et al. Gene expression patterns in blood leukocytes discriminate patients with acute infections. *Blood*. 2007;109:2066–77.
52. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med*. 2000;36:602–14.
53. Rocholl C, Gerber K, Daly J, Pavia AT, Byington CL. Adenoviral infections in children: the impact of rapid diagnosis. *Pediatrics*. 2004;113:e51–6.
54. Shetty AK, Treynor E, Hill DW, Gutierrez KM, Warford A, Baron EJ. Comparison of conventional viral cultures with direct fluorescent antibody stains for diagnosis of community-acquired respiratory virus infections in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* . 2003;22:789–94.
55. Romero-Gómez MP, López López R, González Montes R, Ots Ruiz C, Hierro Cuesta S, Martín Crespo MA, et al. Immunochromatographic test for detection of adenovirus from respiratory samples: Is it a real solution for pediatric emergency department? *J Virol Methods*. 2014;195:236–9.
56. Peterson S, Dugas AF, Rothman RE. Evaluation of 11 Commercially Available Rapid Influenza Diagnostic Tests - United States, 2011-2012. Vol. 61, *Ann Emerg Med*. 2013; 61: 573–6.
57. Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J. Diagnostic accuracy of rapid antigen detection tests for respiratory syncytial virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2015; 53: 3738–49.
58. Doan QH, Kissoon N, Dobson S, Whitehouse S, Cochrane D, Schmidt B, et al. A randomized, controlled trial of the impact of early and rapid diagnosis of viral infections in children brought to an emergency department with febrile respiratory tract illnesses. *J Pediatr*. 2009;154:91–5.
59. Benito-Fernández J, Vázquez-Ronco M a, Morteruel-Aizkuren E, Mintegui-Raso S,

## Bibliografía

- Sánchez-Etxaniz J, Fernández-Landaluce A. Impact of rapid viral testing for influenza A and B viruses on management of febrile infants without signs of focal infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:1153–7.
60. Krief WI, Levine DA, Platt SL, Macias CG, Dayan PS, Zorc JJ, et al. Influenza Virus Infection and the Risk of Serious Bacterial Infections in Young Febrile Infants. *Pediatrics*. 2009;124:30–9.
61. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics*. 2003;112:363–7.
62. Iyer SB, Gerber MA, Pomerantz WJ, Mortensen JE, Ruddy RM. Effect of Point-of-care Influenza Testing on Management of Febrile Children. *Acad Emerg Med*. 2006;13:1259–68.
63. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants With Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatrics*. 2004;113:1728–34.
64. Hui C, Neto G, Tsertsvadze A, Yazdi F, Tricco AC, Tsouros S, et al. Diagnosis and management of febrile infants (0-3 months). *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2012;205:1–297.
65. Bellau-Pujol S, Vabret A, Legrand L, Dina J, Gouarin S, Petitjean-Lecherbonnier J, et al. Development of three multiplex RT-PCR assays for the detection of 12 respiratory RNA viruses. *J Virol Methods*. 2005;126: 53–63.
66. Lynch JP, Fishbein M, Echavarria M, Ph D. Adenovirus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:494–511.
67. Madisch I, Harste G, Pommer H, Heim A. Phylogenetic Analysis of the Main Neutralization and Hemagglutination Determinants of All Human Adenovirus Prototypes as a Basis for Molecular Classification and Taxonomy. *J Virol*. 2005;79:15265–76.
68. Lynch JP, Kajon AE. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37:586–602.
69. Huang Y-C, Huang S-L, Chen S-P, Huang Y-L, Huang C-G, Tsao K-C, et al. Adenovirus



- infection associated with central nervous system dysfunction in children. *J Clin Virol* [Internet]. 2013;57(4):300–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23619053>
70. Mandelboim M, Dror P, Azar R, Bromberg M, Mendelson E. Adenovirus infections in hospitalized patients in Israel: Epidemiology and molecular characterization. *J Clin Microbiol*. 2011;49(2):597–601.
  71. Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2006;43(3):331–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804849>
  72. Tebruegge M CN. Adenovirus: an overview for pediatric infectious diseases specialist. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(6):626–7.
  73. Chen SP, Huang YC, Chiu CH, Wong KS, Huang YL, Huang CG, et al. Clinical features of radiologically confirmed pneumonia due to adenovirus in children. *J Clin Virol*. 2013;56(1):7–12.
  74. Lu X, Trujillo-Lopez E, Lott L, Erdman DD. Quantitative real-time PCR assay panel for detection and type-specific identification of epidemic respiratory human adenoviruses. *J Clin Microbiol*. 2013;51(4):1089–93.
  75. Larranaga C, Kajon A, Villagra E, Avendano LF. Adenovirus surveillance on children hospitalized for acute lower respiratory infections in Chile (1988-1996). *J Med Virol* [Internet]. 2000;60(3):342–6. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10630968](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10630968)
  76. Bhumbra N WM. Adenovirus. *Pediatr Rev*. 2010;31(4):173–4.
  77. Wang Y-F, Shen F-C, Wang S-L, Kuo P-H, Tsai H-P, Liu C-C, et al. Molecular Epidemiology and Clinical Manifestations of Adenovirus Respiratory Infections in Taiwanese Children. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(18):e3577. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201605030-00048>
  78. Reina J, Ferres F, Gutiérrez O, Ruiz de Gopegui E, González-Cárdenas M. Estudio de las características clínicas y epidemiológicas de las infecciones respiratorias por adenovirus en una población infantil (1997-2003). *An Pediatría* [Internet].

## Bibliografía

- 2004;61:137–42.
79. Roy S, Calcedo R, Medina-Jaszek A, Keough M, Peng H, Wilson JM. Adenoviruses in lymphocytes of the human gastro-intestinal tract. *PLoS One*. 2011;6: e24859.
  80. Ampuero JS, Ocaña V, Gómez J, Gamero ME, Garcia J, Halsey ES, et al. Adenovirus Respiratory Tract Infections in Peru. *PLoS One*. 2012;7: e46898.
  81. Peled N, Nakar C, Huberman H, Scherf E, Samra Z, Finkelstein Y, et al. Adenovirus infection in hospitalized immunocompetent children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004;43(3):223–9.
  82. Fabbiani M, Terrosi C, Martorelli B, Valentini M, Bernini L, Cellesi C, et al. Epidemiological and clinical study of viral respiratory tract infections in children from Italy. *J Med Virol*. 2009;81:750–6.
  83. Kunz AN, Ottolini M. The role of adenovirus in respiratory tract infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2010; 12: 81-7.
  84. Ivaska L, Niemela J, Lempainen J, Osterback R, Waris M VT et al. Aetiology of febrile pharyngitis in children: potential of myxovirus resistance protein A (MxA) as a biomarker of viral infection. *J Infect*. 2017;74:385–92.
  85. Flomenberg P. Epidemiology and clinical manifestacions of adenovirus infection. En *UpToDate*, Waltham MA. Consult en Oct 2014.
  86. Hakim FA, Tleyjeh IM. Severe adenovirus pneumonia in immunocompetent adults: A case report and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(2):153–8.
  87. Sambursky R, Trattler W, Tauber S, Starr C, Friedberg M, Boland T, et al. Sensitivity and specificity of the AdenoPlus test for diagnosing adenoviral conjunctivitis. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2013;131(1):17–22. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1556875>
  88. Lachiewicz AM, Cianciolo R, Miller MB, Derebail VK. Adenovirus causing fever, upper respiratory infection, and allograft nephritis complicated by persistent asymptomatic viremia. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(4):648–52.
  89. Legrand F, Berrebi D, Houhou N, Freymuth F, Faye A, Duval M, et al. Early diagnosis of adenovirus infection and treatment with cidofovir after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:621–6.
  90. Neofytos D, Ojha A, Mookerjee B, Wagner J, Filicko J, Ferber A, et al. Treatment of

- Adenovirus Disease in Stem Cell Transplant Recipients with Cidofovir. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(1):74–81.
91. Munoz FM FP. Diagnosis and treatment of adenovirus infection. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Consultado en marzo 2015. Available from: <http://www.uptodate.com/>
  92. Erard V, Huang M-L, Ferrenberg J, Nguy L, Stevens-Ayers TL, Hackman RC, et al. Quantitative real-time polymerase chain reaction for detection of adenovirus after T cell-replete hematopoietic cell transplantation: viral load as a marker for invasive disease. *Clin Infect Dis*. 2007;45:958–65.
  93. Ganzenmueller T, Heim A. Adenoviral load diagnostics by quantitative polymerase chain reaction: Techniques and application. *Rev Med Virol*. 2012; 22: 194–208.
  94. Terletskaia-Ladwig E, Leinmüller M, Schneider F, Meier S, Enders M. Laboratory approaches to the diagnosis of adenovirus infection depending on clinical manifestations. *Infection*. 2007;35:438–43.
  95. Melón S, Méndez S, Iglesias B, Boga JA, Rodríguez M, Fanjul JL, et al. Involvement of adenovirus in clinical mononucleosis-like syndromes in young children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:314–8.
  96. Calvo C, del Castillo F. Síndrome mononucleósido por adenovirus con características analíticas típicamente bacterianas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1992;10:245–6.
  97. Echavarría M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21: 704–15.
  98. Ganapathi L, Arnold A, Jones S, Patterson A, Graham D, Harper M LO. Use of cidofovir in pediatric patients with adenovirus infection. Version 2 F1000Res. 2016; 5:758.[http://dx.doi.org/ 10.12688/f1000research.8374.2](http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.8374.2). eCollection 2016.
  99. Echavarría M, Sanchez JL, Kolavic-Gray SA, Polyak CS, Mitchell-Raymundo F, Innis BL, et al. Rapid detection of adenovirus in throat swab specimens by PCR during respiratory disease outbreaks among military recruits. *J Clin Microbiol*. 2003;41:810–2.
  100. Faix DJ, Hough H-SH, Gaydos JC, Liu S-KS, Connors JT, Brown X, et al. Evaluation of a rapid quantitative diagnostic test for adenovirus type 4. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004;38:391–7.
  101. Huang G, Xu W. Recent advance in new types of human adenovirus. *Bing Du Xue Bao*.

## Bibliografía

- 2013;29:342–8.
102. Gao WJ, Jin Y, Duan ZJ. Research progress in human adenovirus. *Bing Du Xue Bao*. 2014;30:193–200.
  103. Pabbaraju K, Wong S, Fox JD. Detection of adenoviruses. *Methods Mol Biol* . 2011;665:1–15.
  104. Artieda J, Montes M, Vicente D, Martínez C, Pieiro L, Mendiola J. Brote de conjuntivitis folicular por adenovirus en un centro gerontológico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:690–3.
  105. Levent F, Greer JM, Snider M, Demmler-Harrison GJ. Performance of a new immunochromatographic assay for detection of adenoviruses in children. *J Clin Virol*. 2009;44:173–5.
  106. Echavarria M, Forman M, Van Tol MJD, Vossen JM, Charache P, Kroes ACM. Prediction of severe disseminated adenovirus infection by serum PCR. *Lancet*. 2001;358:384–5.
  107. Lee JA, Kim NH, Kim SJ, Choi EH, Lee HJ. Rapid identification of human adenovirus types 3 and 7 from respiratory specimens via multiplex type-specific PCR. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5509–14.
  108. Wong S, Pabbaraju K, Pang XL, Lee BE, Fox JD. Detection of a broad range of human adenoviruses in respiratory tract samples using a sensitive multiplex real-time PCR assay. *J Med Virol*. 2008;80:856–65.
  109. Peng D, Zhao D, Liu J, Wang X, Yang K, Xicheng H, et al. Multipathogen infections in hospitalized children with acute respiratory infections. *Virol J* . 2009;6:155.
  110. Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, Eun BW, Kim NH, Lee J a, et al. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. *Clin Infect Dis* . 2006;43:585–92.
  111. Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection. *J Med Virol*. 2008;80:1843–9.
  112. Bharaj P, Sullender WM, Kabra SK, Mani K, Cherian J, Tyagi V, et al. Respiratory viral infections detected by multiplex PCR among pediatric patients with lower respiratory tract infections seen at an urban hospital in Delhi from 2005 to 2007. *Virol J*. 2009;6:89.
  113. Bonzel L, Tenenbaum T, Schrotten H, Schildgen O, Schweitzer-Krantz S, Adams O.

- Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:589–94.
114. Yoshida LM, Suzuki M, Yamamoto T, Nguyen HA, Nguyen CD, Nguyen AT, et al. Viral pathogens associated with acute respiratory infections in central vietnamese children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:75–7.
  115. Korppi M. Mixed microbial aetiology of community-acquired pneumonia in children. *Apmis*. 2002;110:515–22.
  116. García-García ML, Calvo C, Pozo F, Villadangos PA, Pérez-Breña P, Casas I. Spectrum of respiratory viruses in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:808–13.
  117. Ray CG, Holberg CJ, Minnich LL, Shehab ZM, Wright AL, Taussig LM. Acute lower respiratory illnesses during the first three years of life: potential roles for various etiologic agents. The Group Health Medical Associates. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:10–4.
  118. Fry AM, Lu X, Chittaganpitch M, Peret T, Fischer J, Dowell SF, et al. Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *J Infect Dis*. 2007;195:1038–45.
  119. Mameli C, Zuccotti GV. The impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia. *Curr Infect Dis Rep*. 2013; 15: 197–202.
  120. Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Pérez-Breña P, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: A three-year prospective study. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2010;99:883–7.
  121. Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG, Papi a, Leir SH, Fraenkel DJ, et al. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis*. 2000;181:1875–84.
  122. García-García, M. L., Calvo C, Falcón A, Pozo F, Pérez Breña P, De Cea JM Cl. Role of emerging respiratory viruses in children with severe acute wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:585–91.
  123. Toikka P, Irjala K, Juven T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:598–602.
  124. Korppi M, Don M, Valent F, Canciani M. The value of clinical features in differentiating

- between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2008;97:943–7.
125. Taddio A, Pellegrin MC, Centenari C, Filippeschi IP, Ventura A, Maggiore G. Acute Febrile Cholestatic Jaundice in Children : Keep in Mind Kawasaki Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:380–3.
126. Koca T, Aslan N, Akaslan Kara A, Pektas A, Ozen M AM. Kawasaki disease in a 9 year old girl presenting with febrile cholestasis: case report and review of literature. *Int J Rheum Dis*. 2015;14. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X>.
127. Dimitriades VR, Brown AG, Gedalia A. Kawasaki disease: Pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:423. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-014-0423-x>.
128. Newburger JW, Takahashi M, Gerber M a, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2004;114:1708–33.
129. Uziel Y, Hashkes PJ, Kassem E, Gottesman G, Wolach B. “Unresolving pneumonia” as the main manifestation of atypical Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2003;88:940–2.
130. Levy M KG. Atypical kawasaki disease: analysis of clinical presentation and diagnostic clues. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:122–6.
131. Kim JH, Yu JJ, Lee J, Kim MN, Ko HK, Choi HS, et al. Detection rate and clinical impact of respiratory viruses in children with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2012;55:470–3.
132. Giray T, Bicer S, Küçük O, Col D, Yalvac Z, Gürol Y, et al. Four cases with kawasaki disease and viral infection: Aetiology or association? *Infez Med*. 2016;24:340–4.
133. Chang L-Y, Lu C-Y, Shao P-L, Lee P-I, Lin M-T, Fan T-Y, et al. Viral infections associated with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc* . 2014;113:148–54.
134. Jordan-Villegas A, Chang ML, Ramilo O, Mejías A. Concomitant respiratory viral infections in children with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:770–2.
135. Ledwith M. Pneumococcal conjugate vaccine. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:70–4.
136. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med*. 2002;346:429–37.
137. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of Occult Bacteremia Among Highly Febrile Young Children in the Era of the Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Arch Pediatr Adolesc*

- Med. 2004;158:671–5.
138. Kaplan SL, Mason EO, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2004;113:443–9.
  139. Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA, the COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Principles of Judicious Antibiotic Prescribing for Bacterial Upper Respiratory Tract Infections in Pediatrics. *Pediatrics*. 2013;132:1146–54.
  140. Cheng CC, Huang LM, Kao CL, Lee PI, Chen JM, Lu CY, et al. Molecular and clinical characteristics of adenoviral infections in Taiwanese children in 2004-2005. *Eur J Pediatr*. 2008;167:633–40.
  141. Hara M, Takao S, Shimazu Y, Nishimura T. Three-year study of viral etiology and features of febrile respiratory tract infections in Japanese pediatric outpatients. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:687–92.
  142. Tabain I, Ljubin-Sternak S, Cepin-Bogovic J, Markovinovic L, Knezovic I, Mlinaric-Galinovic G. Adenovirus respiratory infections in hospitalized children: clinical findings in relation to species and serotypes. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:680–4.
  143. Romero-Gómez MP, González R, Hierro S, Gutiérrez A. Evaluation of a new immunochromatographic test for detecting adenovirus in respiratory samples from pediatric patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:598–9.
  144. Lee CY, Wu MC, Ho CI, Lai CC, Chon TY CY. Design and application of a real-time polymerase chain for the detection and subsequent characterization of respiratory adenoviral infections. *J Med Virol*. 2014;86:2128–33.
  145. Hara M, Takao S, Fukuda S, Shimazu Y, Sasaki Y. Rapid diagnosis of adenovirus respiratory tract infections using the chromatographic immunoassay test in the pediatric outpatient setting. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29: 267–9.
  146. Benito-Fernández J, Vázquez-Ronco MA, Morteruel-Aizkuren E, Mintegui-Raso S, Sánchez-Etxaniz J F-LA. Impact of rapid viral testing for influenza A and B viruses on management of febrile infants without signs of focal infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:1153–7.
  147. Takimoto S, Grandien M, Ishida MA, Pereira MS, Paiva TM, Ishimaru T, et al. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, indirect immunofluorescence

- assay, and virus isolation for detection of respiratory viruses in nasopharyngeal secretions. *J Clin Microbiol.* 1991;29:470–4.
148. Fujimoto T, Okafuji T, Okafuji T, Ito M, Nukuzuma S, Chikahira M, et al. Evaluation of a bedside immunochromatographic test for detection of adenovirus in respiratory samples, by comparison to virus isolation, PCR, and real-time PCR. *J Clin Microbiol.* 2004;42:5489–92.
149. Tsutsumi H, Ouchi K, Ohsaki M, Yamanaka T, Kuniya Y, Takeuchi Y, et al. Immunochromatography test for rapid diagnosis of adenovirus respiratory tract infections: Comparison with virus isolation in tissue culture. *J Clin Microbiol.* 1999;37:2007–9.
150. Reina J, Ferrés F. Sensitivity evaluation of an immunochromatographic test for the rapid antigen detection of adenovirus. *J Clin Virol.* 2008;42:291–2.
151. Kawasaki Y, Hosoya M, Katayose M, Suzuki H. Correlation between serum interleukin 6 and C-reactive protein concentrations in patients with adenoviral respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:370–4.
152. Chiu SS, Tse CY, Lau YL, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics.* 2001;108:e63.
153. Putto A, Meurman O RO. C-reactive protein in the differentiation of adenoviral, Epstein-Barr viral and streptococcal tonsillitis in children. *Eur J Pediatr.* 1986;145:204–6.
154. Ruuskanen O, Putto A, Sarkkinen H, Meurman O IK. C-reactive protein in respiratory virus infections. *J Pediatr.* 1985;107:97–100.
155. Peltola V, Mertsola J, Ruuskanen O. Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *J Pediatr.* 2006;149:721–4.
156. Appenzeller C, Ammann RA, Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Aebi C. Serum C-reactive protein in children with adenovirus infection. *Swiss Med Wkly.* 2002;132:345–50.
157. Nakayama T, Sonoda S, Urano T, Yamada T, Okada M. Monitoring both serum amyloid protein A and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases. *Clin Chem.* 1993;39:293–7.
158. Elenius V, Peltola V, Ruuskanen O, Yliharsila M, Waris M. Plasma procalcitonin levels in



- children with adenovirus infection. *Arch Dis Child*. 2012;97:582–3.
159. Higginbotham JN, Seth P, Blaese RM, Ramsey WJ. The release of inflammatory cytokines from human peripheral blood mononuclear cells in vitro following exposure to adenovirus variants and capsid. *Hum Gene Ther*. 2002;13:129–41.
  160. Mistchenko AS, Diez RA, Mariani AL, Robaldo J, Maffey AF, Bayley-Bustamante G, et al. Cytokines in adenoviral disease in children: Association of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha levels with clinical outcome. *J Pediatr*. 1994;124:714–20.
  161. Zsengeller Z, Otake K, Hossain SA, Berclaz PY, Trapnell BC. Internalization of adenovirus by alveolar macrophages initiates early proinflammatory signaling during acute respiratory tract infection. *J Virol*. 2000;74:9655–67.
  162. Reina J, Ferrés F, Rubio R, Rojo Molinero E. Analysis of coinfections detected among respiratory syncytial virus subtypes and other respiratory viruses. *An Pediatr(Barc)*. 2015;82:e255-6.
  163. Calvo C, García-García ML, Blanco C, Vázquez MC, Frías ME, Pérez-Breña P, et al. Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. *J Clin Virol*. 2008;42:268–72.
  164. Renois F, Talmud D, Huguenin A, Moutte L, Strady C, Cousson J, et al. Rapid detection of respiratory tract viral infections and coinfections in patients with influenza-like illnesses by use of reverse transcription-PCR DNA microarray systems. *J Clin Microbiol*. 2010;48:3836–42.
  165. Aberle JH, Aberle SW, Pracher E, Hutter HP, Kundi M, Popow-Kraupp T. Single versus dual respiratory virus infections in hospitalized infants: Impact on clinical course of disease and interferon- response. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24:605–10.
  166. Legg JP, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Frequency of detection of picornaviruses and seven other respiratory pathogens in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:611–6.
  167. Harada Y, Kinoshita F, Yoshida LM, Minh LN, Suzuki M, Morimoto K, et al. Does respiratory virus coinfection increases the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:441–5.
  168. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples.

## Bibliografía

- Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:12891–6.
169. Hindiyeh MY, Keller N, Mandelboim M, Ram D, Rubinov J, Regev L, et al. High rate of human bocavirus and adenovirus coinfection in hospitalized Israeli children. *J Clin Microbiol.* 2008;46:334–7.
170. García-García ML, Calvo Rey C, Pozo Sánchez F, Vázquez Álvarez MC, González Vergaz A, Pérez-Breña P, et al. Infecciones por bocavirus humano en niños españoles: características clínicas y epidemiológicas de un virus respiratorio emergente. *An Pediatr (Barc).* 2007;67:212–9.
171. Tsolia MN, Psarras S, Bossios a, Audi H, Paldanius M, Gourgiotis D, et al. Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized School-Age Children : Evidence for High Prevalence of Viral Infections. *Clin Infect Dis.* 2004;39:681–6.
172. Cevey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervais A, Siegrist C-A, Bille J, Bescher-Ninet B, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr.* 2009;168:1429–36.
173. Song E, Kajon AE, Wang H, Salamon D, Texter K, Ramilo O, et al. Clinical and Virologic Characteristics May Aid Distinction of Acute Adenovirus Disease from Kawasaki Disease with Incidental Adenovirus Detection. *J Pediatr.* 2016;170:325–30.
174. Umezawa T, Saji T, Matsuo N, Odagiri K. Chest X-ray findings in the acute phase of Kawasaki disease. *Pediatr Radiol.* 1989;20:48–51.
175. Barone SR, Pontrelli LR, Krilov LR. The differentiation of classic Kawasaki disease, atypical Kawasaki disease, and acute adenoviral infection: use of clinical features and a rapid direct fluorescent antigen test. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:453–6.
176. Shike H, Shimizu C, Kanegaye JT, Foley JL, Schnurr DP, Wold LJ, et al. Adenovirus, adeno-associated virus and Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:1011–4.
177. Jaggi P, Kajon AE, Mejias A, Ramilo O, Leber A. Human adenovirus infection in Kawasaki disease: A confounding bystander? *Clin Infect Dis.* 2013;56:58–64.
178. Kalu SU, Loeffelholz M, Beck E, Patel J a, Revai K, Fan J, et al. Persistence of adenovirus nucleic acids in nasopharyngeal secretions: a diagnostic conundrum. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:746–50.
179. Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, Visser CE, Pajkrt D, Molenkamp R, et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: Toward defining clinically relevant cutoff values. *J Clin Microbiol.* 2011;49:2631–6.

180. García-García ML, Calvo C, Pozo F, Pérez-Breña P, Quevedo S, Bracamonte T, et al. Human bocavirus detection in nasopharyngeal aspirates of children without clinical symptoms of respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:358–360.
181. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25:680–686.
182. Song E, Wang H, Kajon AE, Salamon D, Dong S, Ramilo O, Leber A JP. Diagnosis of Pediatric Acute Adenovirus Infections: Is a Positive PCR Sufficient? *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:827–34.